УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125032** (13) **C2**

(51) МПК (2022.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2019 04246**

(22) Дата подання заявки: **10.10.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **30.12.2021**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/406,275, 62/447,849, 62/491,180, 62/531,690, 62/566,030**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10.10.2016, 18.01.2017, 27.04.2017, 12.07.2017, 29.09.2017**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US, US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.09.2019, Бюл.№ 18**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **29.12.2021, Бюл.№ 52**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2017/055993, 10.10.2017**

(72) Винахідник(и):
Ендрюс Стівен В. (US),
Аронов Шон (US),
Блейк Джеймс Ф. (US),
Брандгубер Барбара Дж. (US),
Колліер Джеймс (US),
Кук Адам (US),
Хаас Джулія (US),
Цзян Юйтун (US),
Колаковскі Габріел Р. (US),
МакФеддін Елізабет А. (US),
МакКенні Меган Л. (US),
МакНалті Орен Т. (US),
Меткаф Ендрю Т. (US),
Морено Дейвід А. (US),
Раманн Джінель А. (US),
Тан Тоні П. (US),
Жень Лі (US),
Уоллс Шейн М. (US)

(73) Володілець (володільці):
ЕРЕЙ БІОФАРМА ІНК.,
3200 Walnut St., Boulder, Colorado 80301, United States of America (US)

(74) Представник:
Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190

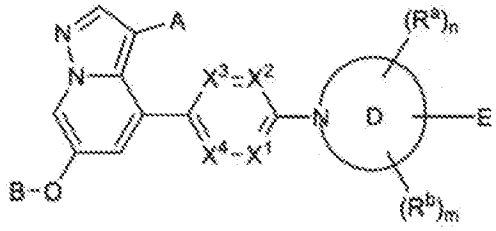
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2012/277247 A1

(54) ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛО[1,5-a]ПІРИДИНОВІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ RET-КІНАЗИ

(57) Реферат:

В даному документі запропоновані сполуки Формули I:

UA 125032 C2



I

або їх фармацевтично прийнятна сіль, або сольват, де A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, E, R^a, R^b, n і m мають значення, наведені в описі, які являють собою інгібітори RET-кінази і корисні при лікуванні і профілактиці захворювань, які можуть лікуватися інгібітором RET-кінази, включаючи захворювання та розлади, пов'язані з RET.

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕННІ ЗАЯВКИ

[0001] У даній заявці заявляється пріоритет за попередньою заявкою США № 62/566030, поданою 29 вересня 2017 року; №62/531690, поданою 12 липня 2017 року; №62/491180, поданою 27 квітня 2017 року; №62/447849, поданою 18 січня 2017 року; і №62/406275, поданою 10 жовтня 2017 року, кожна з яких включена в даний документ в повному обсязі за допомогою посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Дане розкриття відноситься до нових сполук, які інгібують перегруповану під час трансфекції (RET) кіназу, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, способів отримання сполук і застосування сполук в терапії. Більш конкретно, дане розкриття відноситься до заміщеним піразоло[1,5-a]піридиновим сполукам, які можуть використовуватися для лікування і профілактики захворювань, які можна лікувати інгібітором RET кінази, включаючи захворювання і розлади, пов'язані з RET.

[0003] RET являє собою однопрохідний трансмембранний рецептор, що належить до суперсімейства тирозинкіназ, який необхідний для нормального розвитку, дозрівання і підтримки життєздатності деяких тканин і типів клітин (Mulligan, L.M., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186). Позаклітинна частина RET-кінази містить чотири кальцій-залежних кадгериноподібних повтори, що беруть участь у зв'язуванні ліганда, і близько мембранну область, багату на цистеїн, необхідну для правильного укладання позаклітинного домену RET, в той час як цитоплазматична частина рецептора включає два субдомени тирозинкінази.

[0004] Передача сигналів RET забезпечується зв'язуванням групи розчинних білків нейротрофічного фактора гліальної клітинної лінії (GDNF), лігандів сімейства (GFL), які також включають нейротурін (NTRN), артемін (ARTN) і персефін (PSPN) (Arighi et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16, 441-67). На відміну від інших рецепторних тирозинкіназ, RET не зв'язується безпосередньо з GFL і вимагає додаткового корецептора: тобто одного з чотирьох членів сімейства рецепторів α (GFRα) сімейства GDNF, які пов'язані з поверхнею клітини за допомогою глікозилфосфатидилінозітольного зв'язку. Члени сімейства GFL і GFRα утворюють бінарні комплекси, які в свою чергу зв'язуються з RET і рекрутують її в збагачені холестерином субдомени мембрани, які відомі як ліпідні рафти, де відбувається передача сигналів RET.

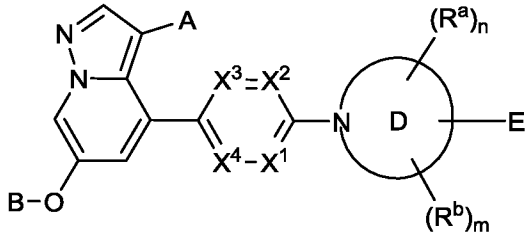
[0005] При зв'язуванні комплексу ліганд-ко-рецептор димеризація RET і автофосфорилювання внутріклітинних залишків тирозину рекрутують адаптерні і сигнальні білки для стимуляції багатьох нищестоячих сигнальних шляхів. Зв'язування адапторного білка з даними сайтами зв'язування приводить до активації сигнальних шляхів Ras-MAPK і PI3K-Akt/mTOR або до рекрутування сімейства убіквітин-лігаз CBL, які беруть участь в пригніченні RET опосередкованних функцій.

[0006] Аномальна експресія RET і/або активність були встановлені при різноманітних видах раку і при шлунково-кишкових розладах, таких як синдром подразненого кишечника (СПК).

СУТЬ ВИНАХОДУ

[0007] Було виявлено, що заміщені піразоло[1,5-a]піридинові сполуки являють собою інгібітори RET-кінази, і можуть бути використані для лікування захворювань, таких як проліферативні захворювання, такі як рак.

[0008] Відповідно, в даному документі запропоновано сполуку формули I:



I

[0009] або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, причому A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, E, R^a, R^b, n являють собою, як визначено в даному документі.

[0010] Крім того, в даному документі запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, в суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

[0011] Крім того, в даному документі запропоновано спосіб інгібування проліферації клітин, in vitro або in vivo, причому зазначений спосіб включає приведення в контакт клітини з ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або її фармацевтичною композицією, як визначено в даному документі.

[0012] Крім того, в даному документі запропоновано спосіб лікування асоційованого з RET

захворювання або розладу у пацієнта, що потребує такого лікування, причому зазначений спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції, як визначено в даному документі.

[0013] Крім того, в даному документі запропоновано спосіб лікування раку і/або пригнічення метастазування, пов'язаного з конкретним видом раку у пацієнта, що потребує такого лікування, причому зазначений спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або її фармацевтичної композиції, як визначено в даному документі.

[0014] Крім того, в даному документі запропоновано спосіб лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і/або болю, пов'язаного з СПК, у пацієнта, що потребує такого лікування, причому вказаний спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або її фармацевтичної композиції, як визначено в даному документі.

[0015] Крім того, запропоновано спосіб надання підтримуючої допомоги хворому на рак, включаючи запобігання або мінімізацію шлунково-кишечних розладів, таких як діарея, пов'язанних з лікуванням, включаючи хіміотерапію, причому спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або її фармацевтичної композиції, як визначено в даному документі.

[0016] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, або її фармацевтичну композицію, як визначено в даному документі, для використання в терапії.

[0017] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, або її фармацевтичну композицію, як визначено в даному документі, для використання в лікуванні раку і/або пригніченні метастазування, пов'язаного з конкретним видом раку.

[0018] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, або її фармацевтичну композицію, як визначено в даному документі, для використання в лікуванні синдрому подразненого кишечника (СПК) або болю, пов'язаного з СПК.

[0019] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, або її фармацевтичну композицію, як визначено в даному документі, для використання при наданні підтримуючої допомоги хворому на рак, включаючи профілактику або мінімізацію шлунково-кишкових розладів, таких як діарея, пов'язаних з лікуванням, включаючи хіміотерапію.

[0020] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, для використання в інгібуванні активності кінази RET.

[0021] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, або її фармацевтичну композицію, як визначено в даному документі, для використання в лікуванні асоційованої з RET хвороби або розладу.

[0022] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, або її фармацевтичну композицію, як визначено в даному документі, для виробництва лікарського засобу для лікування раку та/або пригнічення метастазування, пов'язаного з конкретним видом раку.

[0023] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, як визначено в даному документі, для виробництва лікарського засобу для лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) або болю, пов'язаного з СПК.

[0024] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, як визначено в даному документі, для виробництва лікарського засобу для надання підтримуючої допомоги хворому на рак, включаючи запобігання або мінімізацію шлунково-кишкових розладів, таких як діарея, пов'язанних з лікуванням, включаючи хіміотерапію.

[0025] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, як визначено в даному документі, для виробництва лікарського засобу для пригнічення активності RET кінази.

[0026] Крім того, в даному документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, як визначено в даному документі, для виробництва лікарського засобу для лікування асоційованої з RET хвороби або розладу.

[0027] Також у цьому документі запропоновано спосіб лікування раку у пацієнта, що потребує цього, який включає (a) визначення того, чи пов'язаний рак з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (наприклад, RET-асоційований рак); і, (b) у разі визначення раку як пов'язаного з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (наприклад, RET-асоційованого раку), введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції.

[0028] Також у цьому документі запропоновано фармацевтичну комбінацію для лікування раку (наприклад, RET-асоційованого раку, такого як RET-асоційований рак, що має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET) у пацієнта, що потребує цього, яка містить (a) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, (b) додатковий терапевтичний агент і, (c) необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, при цьому сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват і додатковий лікарський засіб приготовані у вигляді окремих композицій або дозувань для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування раку, при цьому кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату та додаткового терапевтичного засобу сукупно ефективні у разі лікування раку. Також у цьому документі запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить таку комбінацію. Також у цьому документі запропоновано застосування такої комбінації для приготування лікарського засобу для лікування раку. Також у цьому документі запропоновано комерційну упаковку або продукт, які містять таку комбінацію у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування; і для здійснення способу лікування раку у пацієнта, що потребує цього.

[0029] Також у цьому документі запропоновано спосіб реверсії або запобігання появі придбаної резистентності до протиракового лікарського препарату, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату пацієнту з підвищеним ризиком розвитку резистентності до протиракового лікарського препарату або такому, що вже має придбану резистентність. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнту вводять дозу протиракового лікарського препарату (наприклад, практично у той же час, коли пацієнту вводять дозу сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату).

[0030] Також у цьому документі запропоновано спосіб уповільнення і/або запобігання розвитку раку, резистентного до протиракового лікарського препарату, у індивіда, який включає введення індивіду ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату до, під час або після введення ефективної кількості протиракового лікарського препарату.

[0031] Також у цьому документі запропоновано спосіб лікування індивіда з раком, що має підвищену ймовірність розвитку резистентності до протиракового лікарського препарату, який включає введення індивіду (a) ефективної кількості сполуки формули I до, під час або після введення (b) ефективної кількості протиракового лікарського препарату.

[0032] Також запропоновано способи лікування індивіда з RET-асоційованим раком, який має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, що підвищують резистентність раку до першого інгібітору RET (наприклад, заміна в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E, і/або одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблиці 3 і 4), які включають введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату до, під час або після введення іншого протиракового лікарського препарату (наприклад, другого інгібітору RET-кінази).

[0033] Також запропоновано способи лікування індивіда з RET-асоційованим раком, які включають введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату до, під час або після введення іншого протиракового лікарського препарату (наприклад, першого інгібітору RET-кінази).

[0034] Також у цьому документі запропоновано спосіб лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК) у пацієнта, що потребує цього, який включає (a) визначення того, чи пов'язаний СПК з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них; і, (b) у разі визначення СПК як пов'язаного з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції.

[0035] Також у цьому документі запропоновано фармацевтичну комбінацію для лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК) у пацієнта, що потребує цього, яка містить (a) сполуку

формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, (b) додатковий терапевтичний агент і, (c) необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування СПК, при цьому кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату та додаткового терапевтичного засобу сукупно ефективні у разі лікування СПК. Також у цьому документі запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить таку комбінацію. Також у цьому документі запропоновано застосування такої комбінації для приготування лікарського засобу для лікування СПК. Також у цьому документі запропоновано комерційну упаковку або продукт, які містять таку комбінацію у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування; і для здійснення способу лікування СПК у пацієнта, що потребує цього.

[0036] Також у цьому документі запропоновано спосіб приготування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

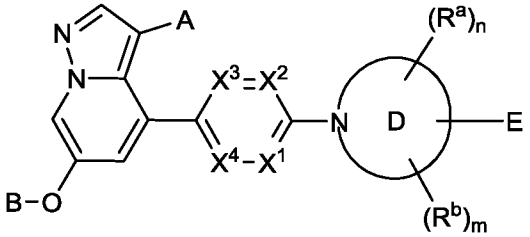
[0037] Також у цьому документі запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, отримані способом приготування сполуки за визначенням цього документу.

[0038] Якщо не вказане інше, усі технічні та наукові терміни, вживані у цьому документі, мають ті самі значення, які зазвичай маються на увазі фахівцем у галузі техніки, до якої відноситься цей винахід. У цьому документі описано способи та матеріали для застосування у цьому винаході; також можна застосовувати інші відповідні способи та матеріали, відомі у цій галузі техніки. Матеріали, способи та приклади є виключно ілюстративними та не мають на увазі обмеження. Усі публікації, патентні заявки, патенти, послідовності, значення у базах даних і інші посилання, які згадуються у цьому документі, у повному обсязі включено за допомогою посилання. У разі протиріччя пріоритет має цей опис, включаючи визначення.

[0039] Інші ознаки та переваги винаходу стануть очевидні з нижченаведеного детального опису та формули винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

[0040] В даному документі запропоновано сполуку формули I



I

[0041] і її фармацевтично прийнятні солі, і сольвати, де:

[0042] X^1, X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH, CCH_3, CF або N, де нуль, один або два з X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою N;

[0043] A являє собою H, CN, Cl, метил, етил або циклопропіл;

[0044] B являє собою:

[0045] (a) гідроген,

[0046] (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[0047] (c) гідрокси-C2-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[0048] (d) дигідрокси-C3-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[0049] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[0050] (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіла, (C1-C6 алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[0051] (g) гетАр^{1}C1-C3 алкіл, де гетАр^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками;

[0052] (h) (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл, де вказаний циклоалкіл необов'язково заміщений OH,

[0053] (i) (гетСус^a) C1-C3 алкіл-,

[0054] (j) гетСус^a;

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкіла;

[0055] (l) (R^1R^2N)C(=O)-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкіла, або

[0056] (m) гетЦуc^{a}C(=O)C1-C6 алкіл-;

[0057] гетЦуc^a- являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6-алкіла-, галогена, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо або (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[0058] Кільце D являє собою (i) насичене моноциклічне 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, (ii) насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, або (iii) насичену 7-11-членну гетероспіроциклічну кільцеву систему, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген;

[0059] кожен R^a незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл;

[0060] R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦуc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 -алкокси, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦуc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R 'і R' 'незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R ', і R' 'незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетЦуc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-, (k) гетЦуc^b C(=O)NH- або (l) гетAr^{a}C(=O)NH-;

[0061] гетЦуc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце або 7-10-членне гетероспіроциклічне кільце, причому кожне кільце містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетЦуc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, атома флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, C1-C6 алкокси і R'R''N-, де R 'і R' ' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[0062] гетAr^a являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, причому гетAr^a необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору),

[0063] R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[0064] R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, де феніл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково замещенного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язковий про замещенного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6 циклоалкілу, гідроксиC1-C6 алкілу, (C1-C6 алкіл)SO_2-, R^eR^fN- і (R^eR^fN)C1-C6 алкілу, де кожен R^e і R^f незалежно являє собою H або C1-C6 алкіл, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетЦуc^c, де гетЦуc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом;

[0065] n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

[0066] m дорівнює 0 або 1;

[0067] E являє собою:

[0068] (a) гідроген,

[0069] (b) гідрокси,

[0070] (c) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[0071] (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, причому вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[0072] (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл-,

[0073] (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

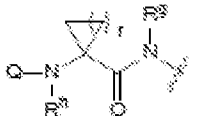
[0074] (g) Ar^{1}O-,

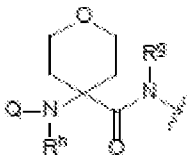
[0075] (h) гетAr^2-O-,

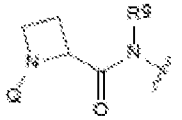
[0076] (i) Ar^{1}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[0077] (j) гетAr^{2}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[0078] (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[0079] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[0080] (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[0081] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,
[0082] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[0083] (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[0084] (q) Ar^1(C1-C6 алкіл)C(=O)-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений OH, гідрокси(C1-C6 алкілом), C1-C6 алкокси або NH_2,
[0085] (r) гет$Cyc^5C(=O)$-,
[0086] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або
[0087] (t) (C1-C6 алкіл)SO_2-;
[0088] (u) Ar^1(C1-C6 алкіл)C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[0089] (v) гет$Ar^4C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[0090] (w) гетAr^2-S(=O)-,
[0091] (x) (C3-C6 циклоалкіл)CH_2SO_2-,
[0092] (y) Ar^1(C1-C6 алкіл)SO_2-,
[0093] (z) гетAr^2SO_2-,
[0094] (aa) Ar^1,
[0095] (bb) гетAr^2,
[0096] (cc) гетCyc^5,
[0097] (dd) C1-C6 алкокси,
[0098] (ee) Ar^1(C1-C6 алкіл)-O-,
[0099] (ff) гетAr^2(C1-C6 алкіл)-O-,
[00100] (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкіл-,
[00101] (hh) Ar^1(C1-C6 алкіл)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00102] (ii) гетAr^2-S-,
[00103] (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00104] (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,
[00105] (ll) (C1-C6 алкіл)$NR^gC(=O)O$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00106] (mm) (C1-C6 алкіл)NR^gSO_2-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00107] (nn) гет$Cyc^5C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00108] (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкіл)C(=O)NR^g-, де Rg і Rh незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-,

[00109] (pp)  , де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-, і r дорівнює 1, 2, 3 або 4,

[00110] (qq)  , де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-,

[00111] (rr)  , де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-, або
[00112] (ss) R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл,
[00113] (tt) (C3-C6 циклоалкіл)C(=O)NR^g-, де циклоалкіл необов'язково і незалежно заміщений одним або більше атомами галогена,
[00114] (uu) (C1-C6 алкіл)C(=O)NR^gCH_2-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або
[00115] (vv) C1-C6 алкіл)SO_2NR^g -, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл;
[00116] Ar^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6

циклоалкілу, гідроксиС1-С6 алкілу, (С1-С6 алкіл)SO_2-, R^eR^fN- і (R^eR^fN)С1-С6 алкілу, де кожен R^e і R^f незалежно являє собою Н або С1-С6 алкіл;

[00117] гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, або 9-10-членний біциклічний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену, де гетAr^2 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибранними з групи, що складається з галогену, CN, С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і гідроксиС1-С6 алкокси-;

[00118] гетСус^5 являє собою 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, де вказане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з С1-С6 алкокси і оксо;

[00119] R^3 являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл-, С1-С6 алкокси, С3-С6 циклоалкіл, (С3-С6 циклоалкіл)CH_2-, (С3-С6 циклоалкіл)О-, (С3-С6 циклоалкіл)CH_2O-, гетСус^{7}О-, Ph-O-, або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; де кожна із зазначених С3-С6 циклоалкільних груп необов'язково заміщена С1-С6 алкілом (необов'язково заміщеним 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси, ОН або R'R"N-, де R' і R" незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл;

[00120] R^4 являє собою Н або С1-С6 алкіл;

[00121] R^5 являє собою Ar^2, гетAr^3, Ar^2CH_2-, гетСус^6-CH_2-, гідроксиС1-С6 алкіл, (С3-С6 циклоалкіл)CH_2- або С1-С6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору;

[00122] Ar^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С3-С6 циклоалкілу і R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, або Ar^2 являє собою феніл, конденсований з 6-членним гетероциклічним кільцем, що містить кільцевий атом нітрогену, і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом;

[00123] гетAr^3 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену, CN, С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного з 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору);

[00124] гетAr^4 являє собою піридин-4 (1Н)-оніл або піридин-2(1Н)-оніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з С1-С6 алкілу і галогену;

[00125] гетСус^6 являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S; і

[00126] гетСус^7 являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S.

[00127] Для складних хімічних назв, що використовуються в даному документі, група замісників зазвичай названа перед групою, до якої вона приєднана. Наприклад, метоксиетил включає етильну групу в головному ланцюзі з метокси группою як замісник.

[00128] Термін «галоген» означає -F (іноді називається в даному документі як «флуор»), -Cl, -Br і -I.

[00129] Терміни «С1-С3 алкіл», «С3-С6 алкіл», «С1-С6 алкіл» і «С2-С6 алкіл», в контексті даного документу, відносяться до насичених одновалентних вуглеводневих радикалів з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до трьох, від трьох до шести, від одного до шести або від двох до шести атомів карбону відповідно. Приклади включають, без обмежень, метил, етил, 1-пропіл, ізопропіл, 1-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил, неопентил і гексил.

[00130] Термін «С1-С6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору», в контексті даного документа, відноситься до С1-С6-алкільного радикалу, як визначено в даному документі, де від одного до трьох атомів гідрогену замінені на один-три атома флуору відповідно. Приклади включають, але не обмежуються ними, флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2-флуоретил, 2,2-дифлуороетил, 2,2,2- і трифлуороетил.

[00131] Термін «С1-С6 алкокси», в контексті даного документу, відноситься до насиченим одновалентним алкоксирадикалам з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містять від одного до шести атомів карбону, де радикал приєднаний до атому оксигену. Приклади

включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси і трет-бутокси.

[00132] Термін «(C1-C6 алкокси)-C1-C6 алкіл», в контексті даного документа, відноситься до насиченого одновалентного радикалу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів карбону, причому один з атомів карбону заміщений групою C1-C6 алкокси, як визначено в даному документі. Приклади включають метоксиметил (CH_3OCH_2-) і метоксиетил ($CH_3OCH_2CH_2$-).

[00133] Термін «(C1-C6 - алкокси)C1-C6 - алкокси», в контексті даного документа, відноситься до C1-C6 алкоксирадикалу, як визначено в даному документі, причому один з атомів карбону заміщений C1-C6 алкокси групами, як визначено в даному документі. Приклади включають метоксиметокси (CH_3OCH_2 O-) і етоксиметокси (CH_3CH_2O-CH_2O-).

[00134] Терміни «гідроксиC1-C6-алкіл» і «гідроксиC2-C6-алкіл», в контексті даного документу, відносяться до насиченим одновалентним радикалам з насиченим лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містять від одного до шести атомів карбону або від двух до шести атомів карбону відповідно, причому один з атомів карбону заміщений гідроксигрупою.

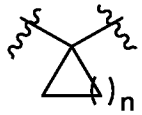
[00135] Термін «дигідроксиC3-C6 алкіл», в контексті даного документа, відноситься до C3-C6 алкільного радикалу, як визначено в даному документі, причому два атоми гідрогену заміщені гідроксильною групою, за умови, що гідроксильні групи не пов'язані з одним і тим же атомом карбону.

[00136] Термін «(R^1R^2N)C1-C6 алкіл», в контексті даного документа, відноситься до радикалу C1-C6 алкіл, як визначено в даному документі, причому один з атомів карбону заміщений R^1R^2N- групою, де R^1 і R^2 являють собою, як визначено в даному документі.

[00137] Термін «гетAr^1C1-C6-алкіл-», в контексті даного документу, відноситься до C1-C6 алкільного радикалу, як визначено в даному документі, причому один з атомів карбону заміщений гетAr^1 групою, при цьому гетAr^1 визначена в даному документі.

[00138] Термін «C3-C6 циклоалкіл», в контексті даного документу, відноситься до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу.

[00139] Термін «циклоалкіліденовое кільце C3-C6», в контексті даного документа, відноситься до двовалентного цикланового кільця C3-C6, отриманого з насиченого 3-6-членного вуглеводневого кільця шляхом видалення двох атомів гідрогену від одного і того ж атома карбону, такого як, наприклад, циклопропіліден, циклобутиліден, циклопентиліден і циклогексиліден. Даний термін може бути проілюстрований наступною структурою, в якій n дорівнює 1, 2 або 3:



.

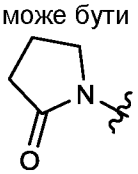
[00140] Термін «(C3-C6-циклоалкіл)C1-C3 алкіл», в контексті даного документу, відноситься до C1-C3-алкільного радикалу, як визначено в даному документі, причому один з атомів карбону заміщений C3-C6 циклоалкільним кільцем. Прикладом являє собою циклобутилметил.

[00141] Термін «(гетCyc[a])C1-C3 алкіл», в контексті даного документу, відноситься до C1-C3 - алкіл радикалу, як визначено в даному документі, причому один з атомів карбону заміщений гетCyc[a] групою, при цьому гетCyc[a] являється такою, як визначено в даному документі.

[00142] Термін «Ar^1C1-C6-алкіл», в контексті даного документу, відноситься до C1-C6 алкільного радикалу, як визначено в даному документі, причому один з атомів карбону заміщений Ar^1 групою, при цьому гетAr^1 визначена в даному документі.

[00143] Терміни «гетAr^2C1-C6-алкіл», в контексті даного документу, відносяться до C1-C6 алкіл радикалу, як визначено в даному документі, причому один з атомів карбону заміщений гетAr^2 групою, при цьому гетAr^2 визначена в даному документі.

[00144] Термін «оксо», в контексті даного документу, відноситься до атому кисню, який сполучений подвійним зв'язком з атомом карбону, тобто, =O. Наприклад, в одному варіанті реалізації, при розгляді гетCyc[a], 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибирають з N і O, і заміщене оксо, може бути, наприклад, піролідинільним кільцем, заміщеним оксо (наприклад, піролідинонільне кільце), причому воно може бути представлене структурою:



.

[00145] Термін «спіроциклічне кільце», в контексті даного документа, відноситься до групи,

що містить два кільця, поєднаних спіроциклічним зв'язком через загальний єдиний атом карбону, причому кожне кільце являє собою 4-7-членне кільце (включаючи загальний атом карбону).

[00146] Термін «гетероспіроциклічний», в контексті даного документу, відноситься до групи, що містить два кільця, сполучених спіроциклічним зв'язком через атом карбону, де кожне кільце містить від 4 до 6 кільцевих атомів (причому один кільцевий атом карбону являє собою загальним для обох кілець), і при цьому один із атомів кільця являє собою атом нітрогену.

[00147] Термін «сполука», в контексті даного документу, відноситься до всіх стереоізомерів, геометричних ізомерів, таутомерів і ізотопів зазначених структур. Передбачається, що сполуки, ідентифіковані в даному документі за назвою або структурою як одна конкретна таутомерну форма, включають інші таутомерні форми, якщо не вказано інше.

[00148] Термін «таутомер», в контексті даного документу, відноситься до сполук, структури яких помітно різняться по розташуванню атомів, але які існують в легкій і швидкій рівновазі, і слід розуміти, що сполуки, запропоновані в даному документі, можуть бути зображені у вигляді різних таутомерів, і коли сполуки мають таутомерні форми, всі таутомерні форми призначені для включення в обсяг винаходу, і найменування сполук не виключає будь-якого таутомера.

[00149] Зрозуміло, що певні сполуки, представлені в даному документі, можуть містити один або більше центрів асиметрії і тому можуть бути отримані і виділені у вигляді суміші ізомерів, таких як рацемічну суміш, або в енантіомерно чистій формі.

[00150] В деяких варіантах реалізації формули I, X^1, X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH або CF. В деяких варіантах реалізації кожен з X^1, X^2, X^3 і X^4 являє собою CH.

[00151] В деяких варіантах реалізації формули I, X^1, X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH, CF або N, де один з X^1, X^2, X^3 і X^4 являє собою N та інші незалежно являють собою CH, або CF. В деяких варіантах реалізації формули I, X^1 являє собою N, і X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH або CF. В деяких варіантах реалізації, X^1 являє собою N, і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00152] В деяких варіантах реалізації формули I, X^1, X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH, CF або N, де два з X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою N. В деяких варіантах реалізації формули I, X^1 і X^3 являють собою N, і X^2 і X^4 незалежно являють собою CH або CF. В одному варіанті реалізації, X^1 і X^3 являють собою N, і X^2 і X^4 являють собою CH.

[00153] В деяких варіантах реалізації формули I, A являє собою H.

[00154] В деяких варіантах реалізації формули I, A являє собою Cl.

[00155] В деяких варіантах реалізації формули I, A являє собою CN.

[00156] В деяких варіантах реалізації формули I, A являє собою метил.

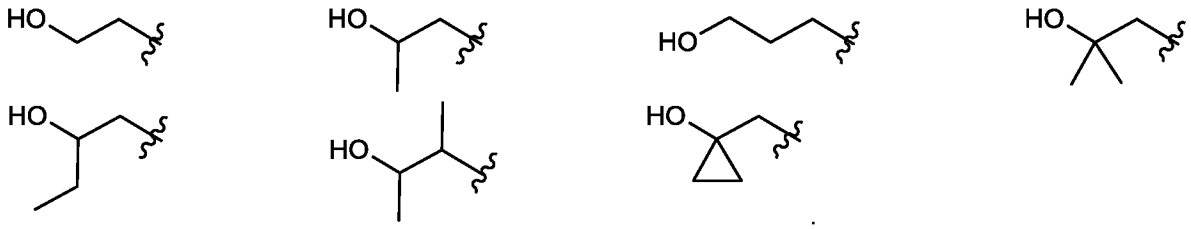
[00157] В деяких варіантах реалізації формули I, A являє собою етил.

[00158] В деяких варіантах реалізації формули I, A являє собою циклопропіл.

[00159] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою гідроген.

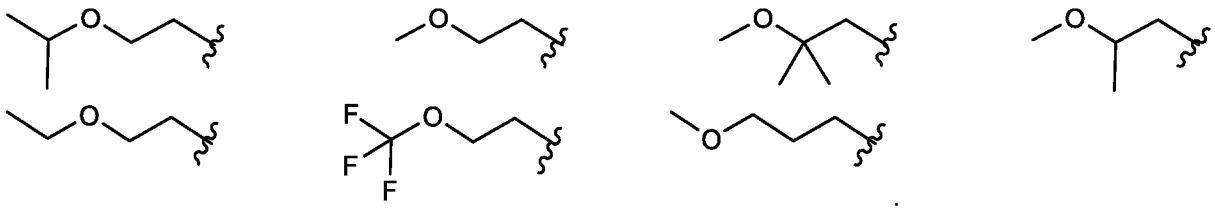
[00160] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. Необмежуючі приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, 2-етилбутил, неопентил, дифлуорометил, 2,2-дифлуороетил і 2,2,2-трифлуороетил. В окремих випадках реалізації, B являє собою метил або етил.

[00161] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В певних випадках реалізації, алкільний фрагмент незаміщений. Необмежуючі приклади включають структури:

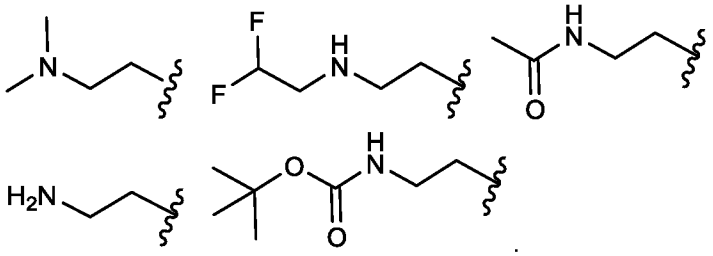


[00162] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою дигідроксиC3-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. Необмежуючий приклад включає 2,3-дигідроксипропіл.

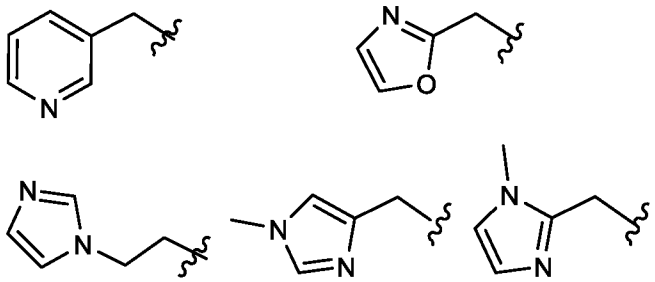
[00163] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (C1-C6 алкокси)C2-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. Необмежуючі приклади включають структури:



[00164] У деяких варіантах реалізації формули I, (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно являють собою H, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл, (C1-C6 алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-. Необмежуючі приклади (R^1R^2N)C1-C6 алкілу включають структури:

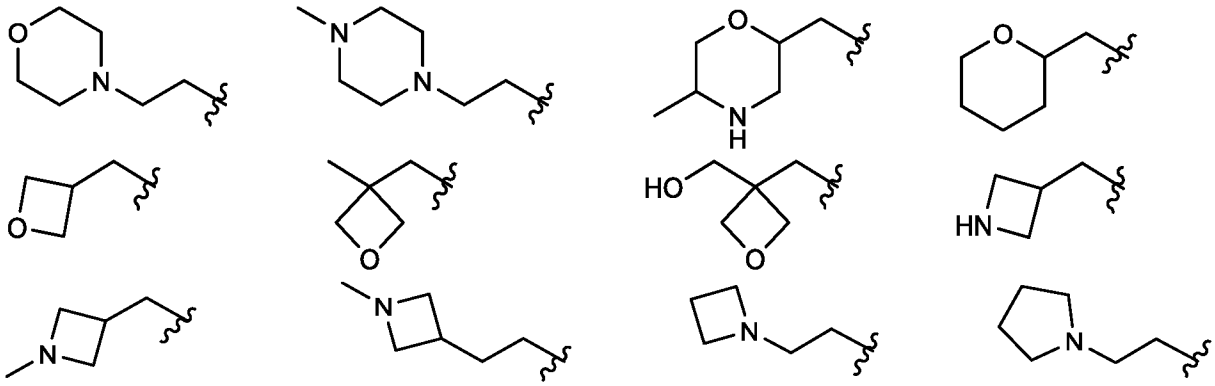


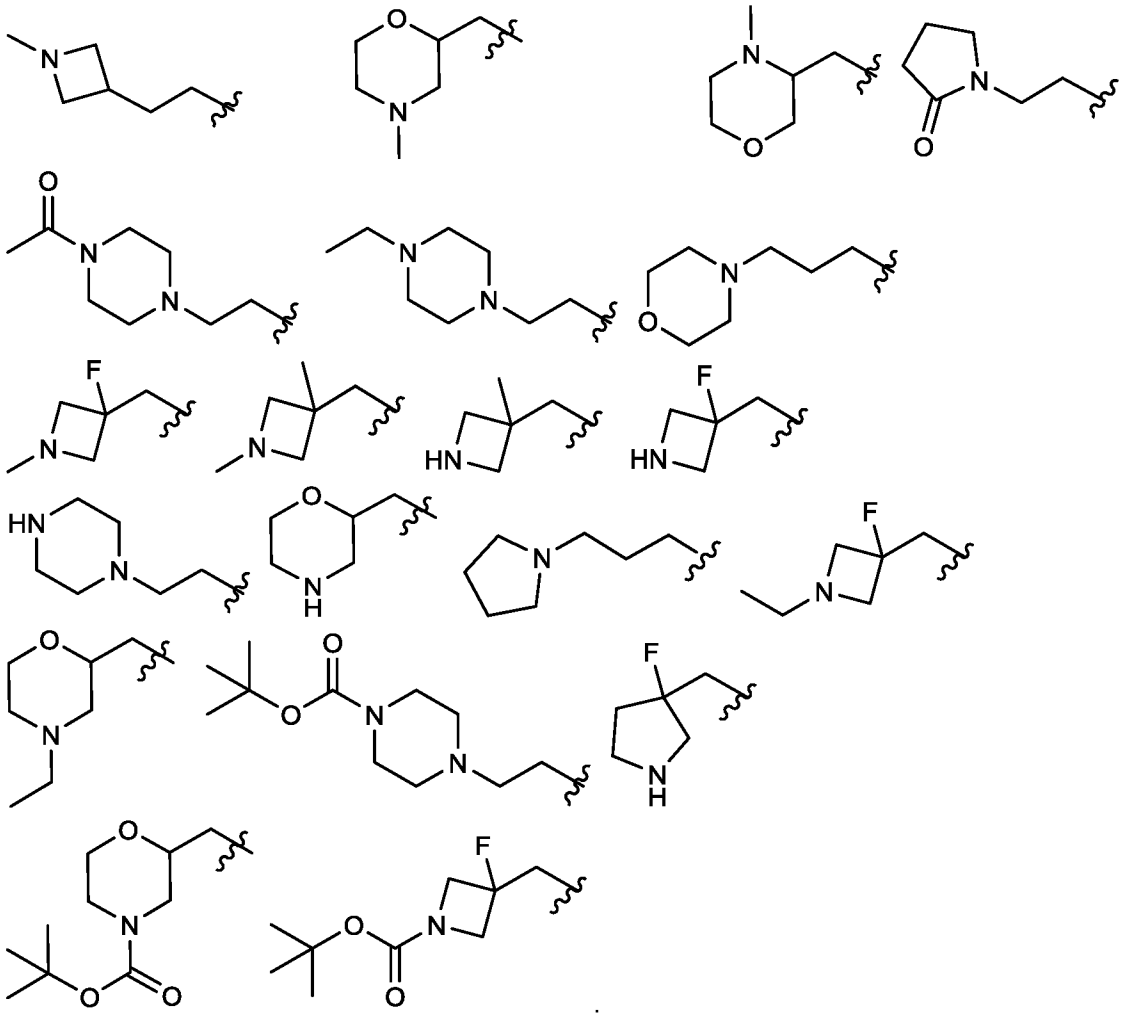
[00165] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою гетAr^1C1-C3 алкіл, причому гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками. В деяких варіантах реалізації, гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше C1-C6 алкільними замісниками. Необмежуючі приклади гетAr^1C1-C3 алкілу включають структури:



[00166] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл, причому вказаний циклоалкіл необов'язково заміщений OH. Необмежуючим прикладом являє собою циклобутилметіл.

[00167] У деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (гетСус[a])C1-C3 алкіл, причому гетСус[a] являє собою, як визначено для формули I. В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (гетСус[a])C1-C3 алкіл, причому гетСус[a]- являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6-алкілу-, галогену, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо і (C1-C6-алкокси)C(=O)-. Необмежуючі приклади включають структури:

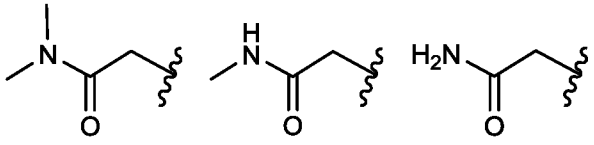




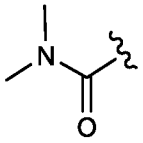
[00168] У деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою гетСус[a], причому гетСус[a] являє собою, як визначено для формули I. В деяких варіантах реалізації формули, гетСус[a]- являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене OH, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6-алкілом -. Необмежуючі приклади включають структури:



[00169] У деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкілу. Необмежуючі приклади включають структури:

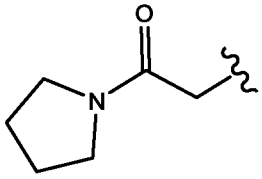


[00170] У деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (R^1R^2N)C(=O)-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкілу. Необмежуючі приклади включають структуру:



[00171] У деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою гетСус[a]C(=O)C1-C6 алкіл, причому гетСус[a] являє собою, як визначено для формули I. Необмежуючий приклад включає

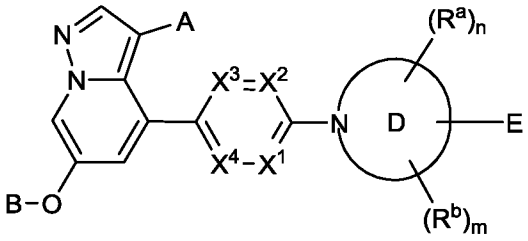
структуру:



.

[00172] В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або (c) гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В деяких варіантах реалізації формули I, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або (c) гідроксиC2-C6 алкіл.

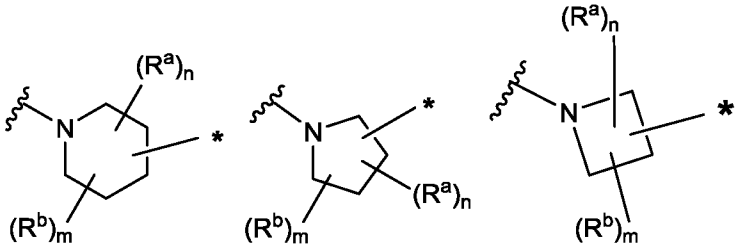
[00173] Описуючи тепер кільце D Формули I,



I ,

Кільце D являє собою (i) насичене моноциклічне 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, (ii) насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, або (iii) насичену 7-11-членну гетероспіроциклічну кільцеву систему, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген; причому група E може бути зв'язана з будь-яким атомом карбону кільця D, кожен R^a може бути зв'язаний з будь-яким атомом карбону кільця D, і R^b може бути зв'язаний з будь-яким атомом карбону кільця D, за умови, що атом карбону кільця, зв'язаний з групою E, необов'язково заміщений тільки одним з R^a або R^b.

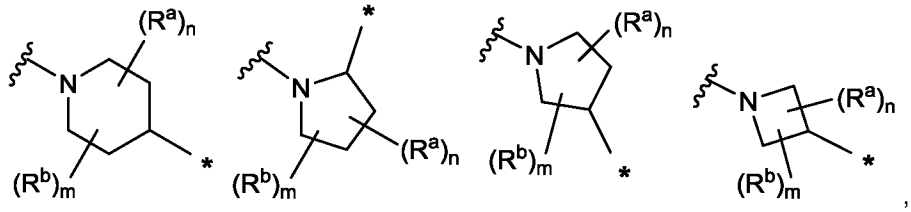
[00174] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене моноциклічне 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. Фраза «містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген», в контексті даного документа, коли кільце D являє собою насичене моноциклічне 4-7-членне гетероциклічне кільце, означає, що вказаний кільцевої атом нітрогену являє собою атом нітрогену, зображений в кільці D формули I. Необмежуючі приклади включають структури:



,

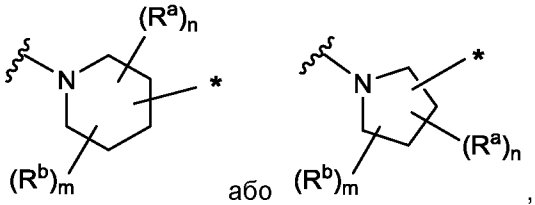
[00175] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 2. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0.

[00176] В одному варіанті реалізації формули I, кільце D являє собою насичене моноциклічне 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген обраний з структур



[00177] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2. В одному варіанті реалізації, n дорівнює нулю. В одному варіанті реалізації, n дорівнює одиниці. В одному варіанті реалізації, n дорівнює двом. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1.

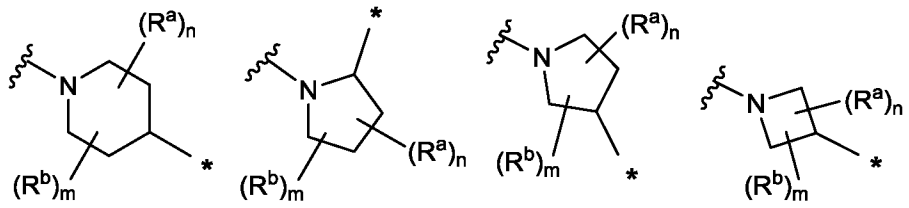
[00178] В одному варіанті реалізації формули I, кільце D являє собою насичене моноциклічне 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, що має структуру



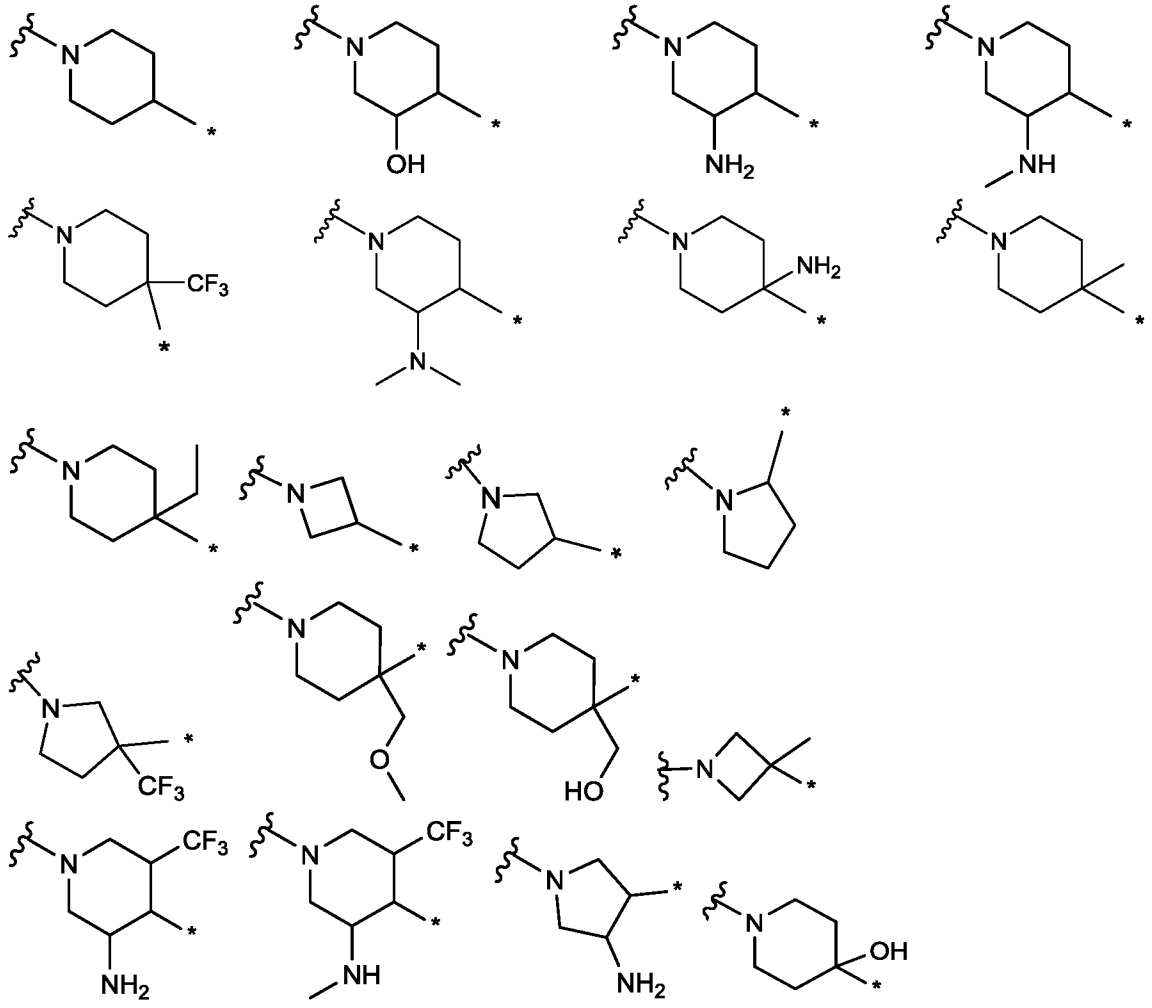
або

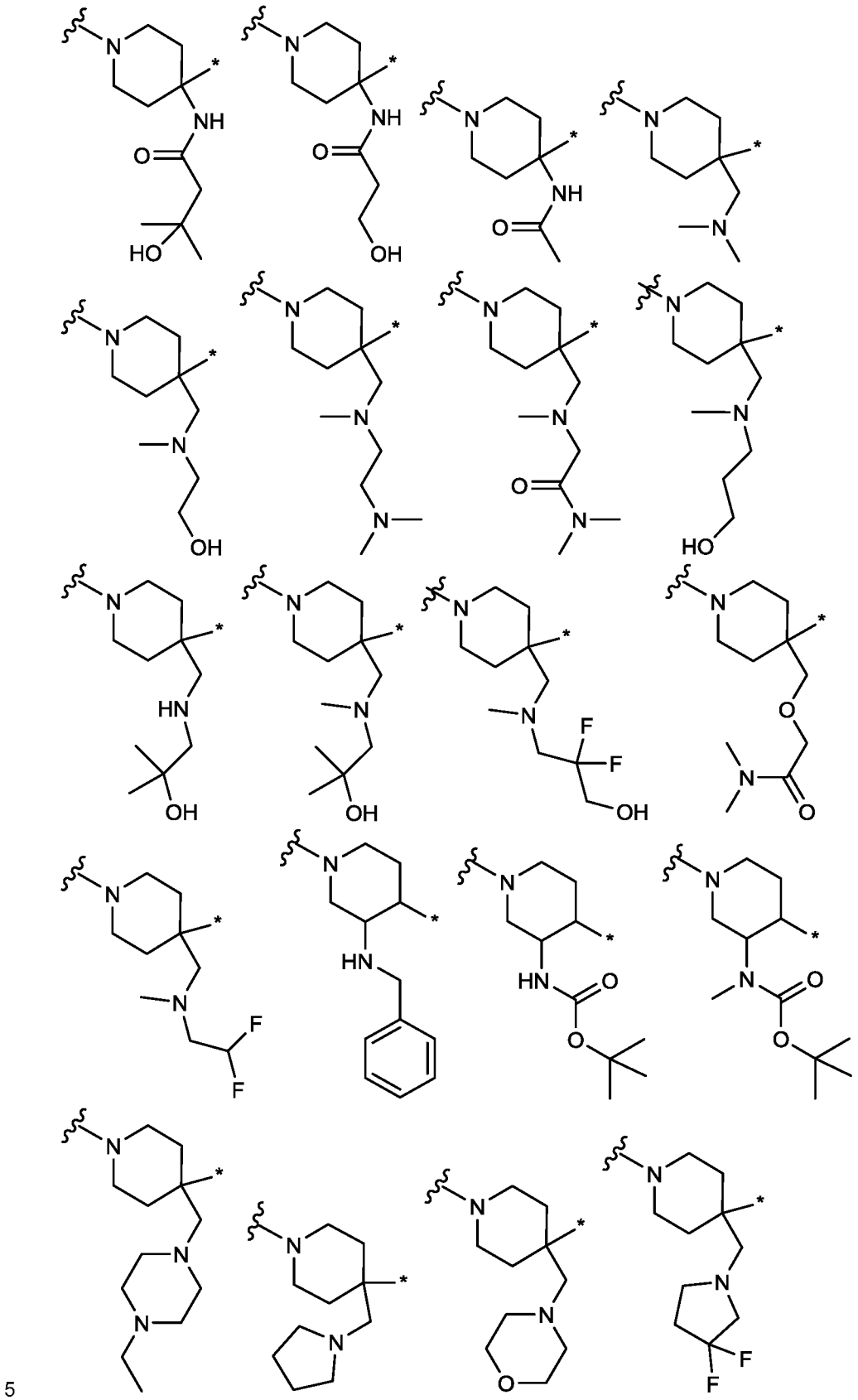
[00179] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, кожен R^a незалежно вибраний з C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу.- В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 2. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 - алкокси, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-або R'R''N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R 'і R' 'незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R', і R'' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-, (k) гетCyc^{b}C(=O)NH-або (l) гетAr^{a}C(=O)NH-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN) C1-C6 алкіл, де R^k і R^1 незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 - алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене моноциклічне 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене моноциклічне 5-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген.

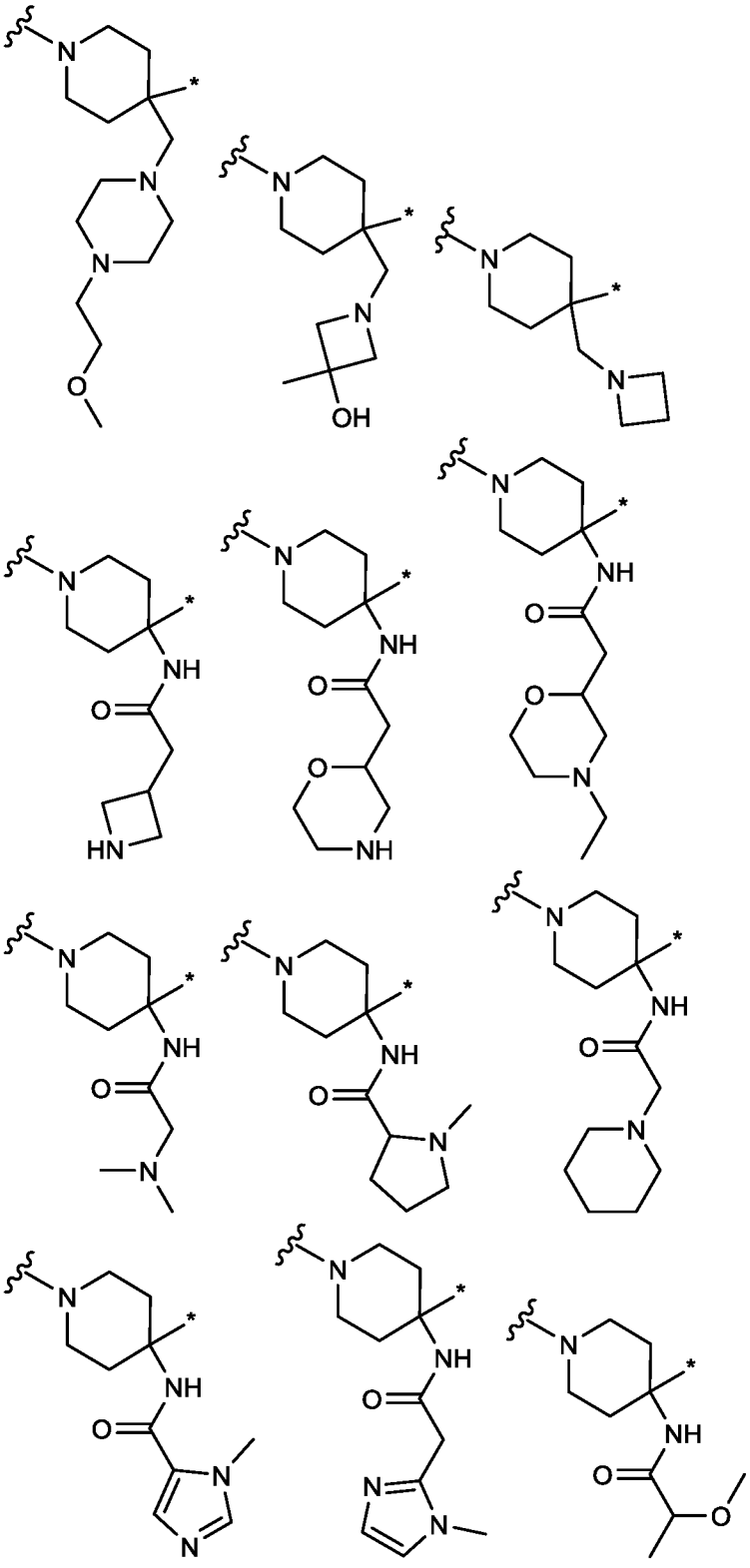
[00180] В деяких варіантах реалізації формули I, кільце D являє собою насичене моноциклічне 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген обраний з структур:

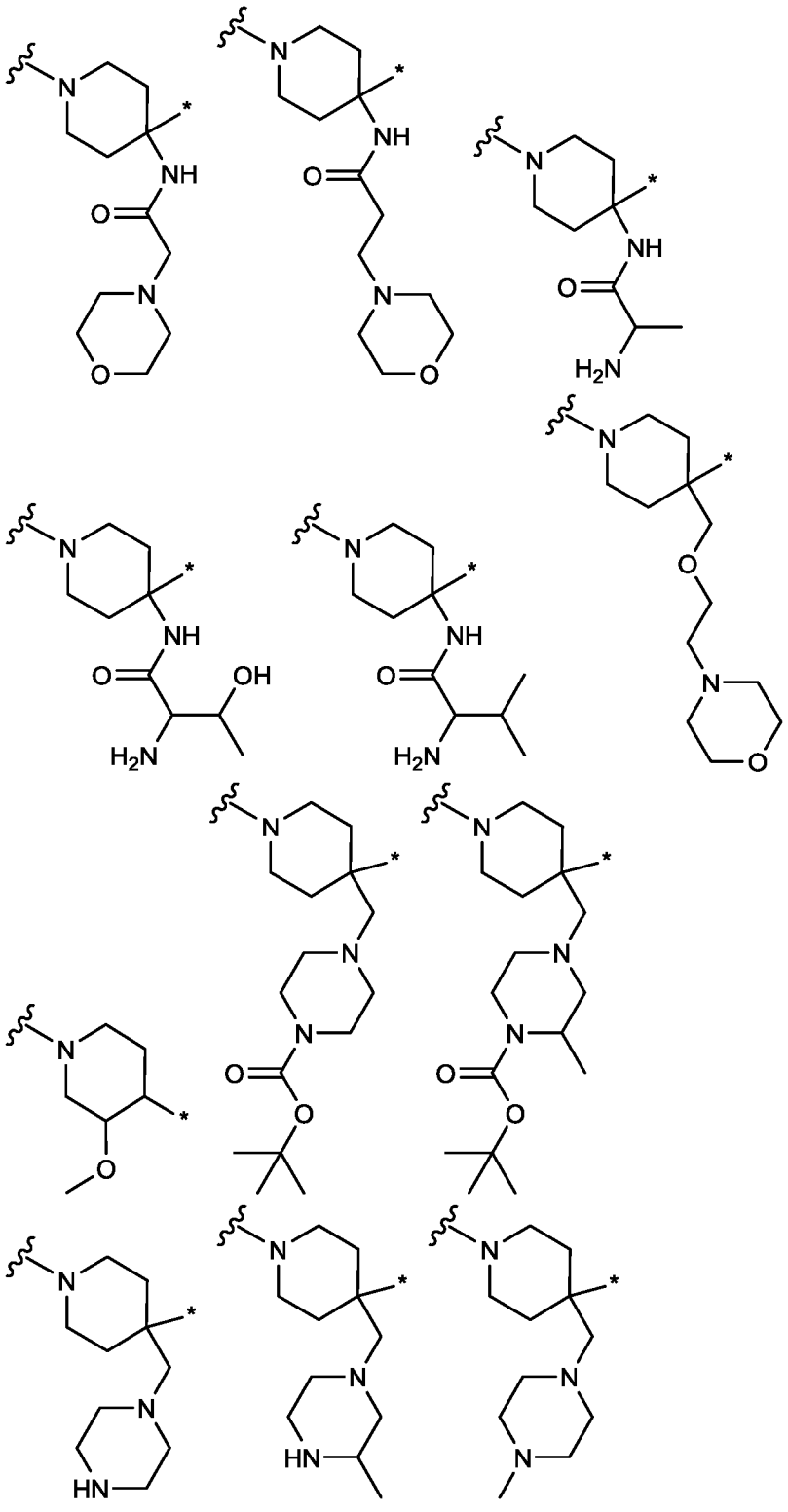


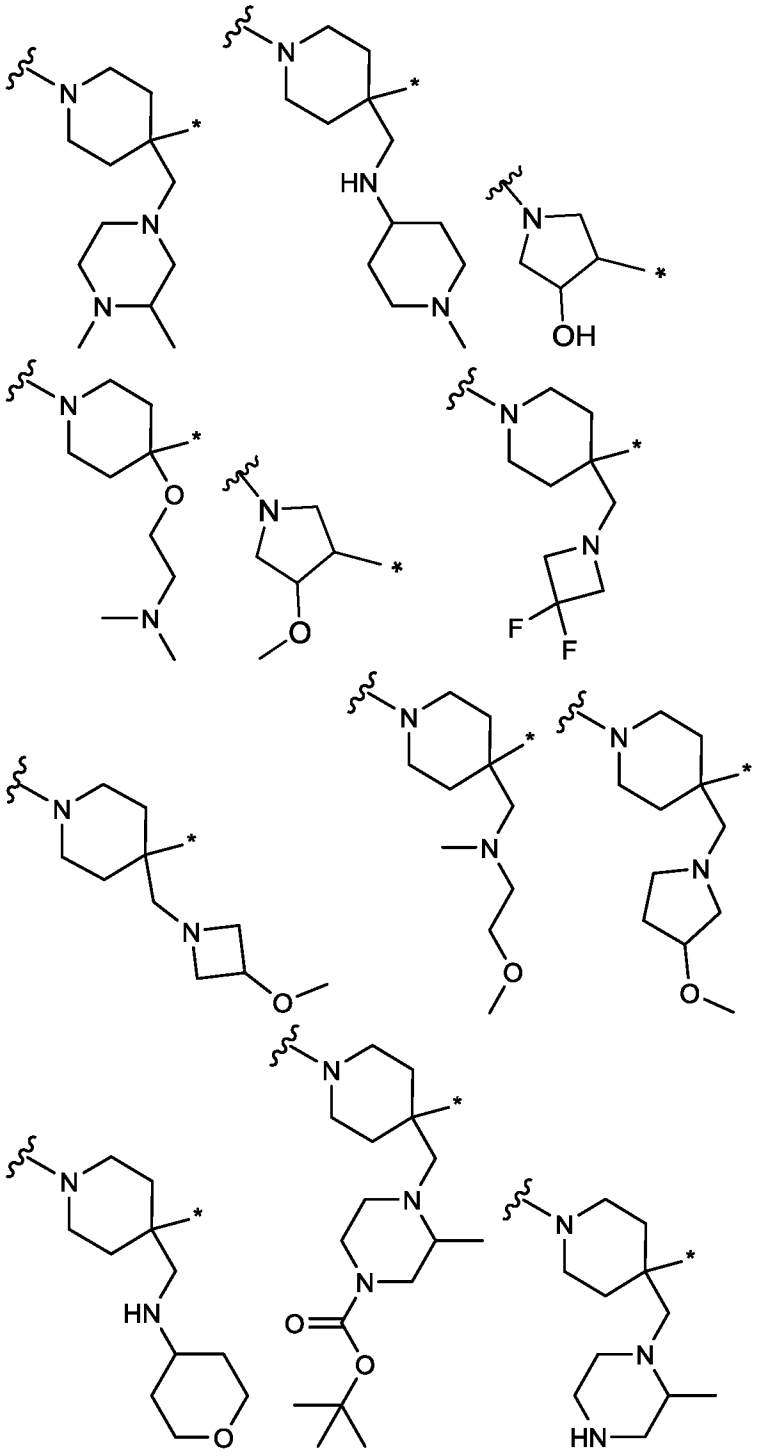
[00181] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, кожен R^a незалежно вибраний з C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу.- В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює одиниці. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою (a) гідрокси, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 - алкокси, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-або R'R''N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R 'і R' 'незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R', і R'' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-, (k) гетCyc^{b}C(=O)NH-або (l) гетAr^aC(=O)NH-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^1 незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 - алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. Необмежуючі приклади, коли кільце D являє собою необов'язково заміщене насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, включають структури:

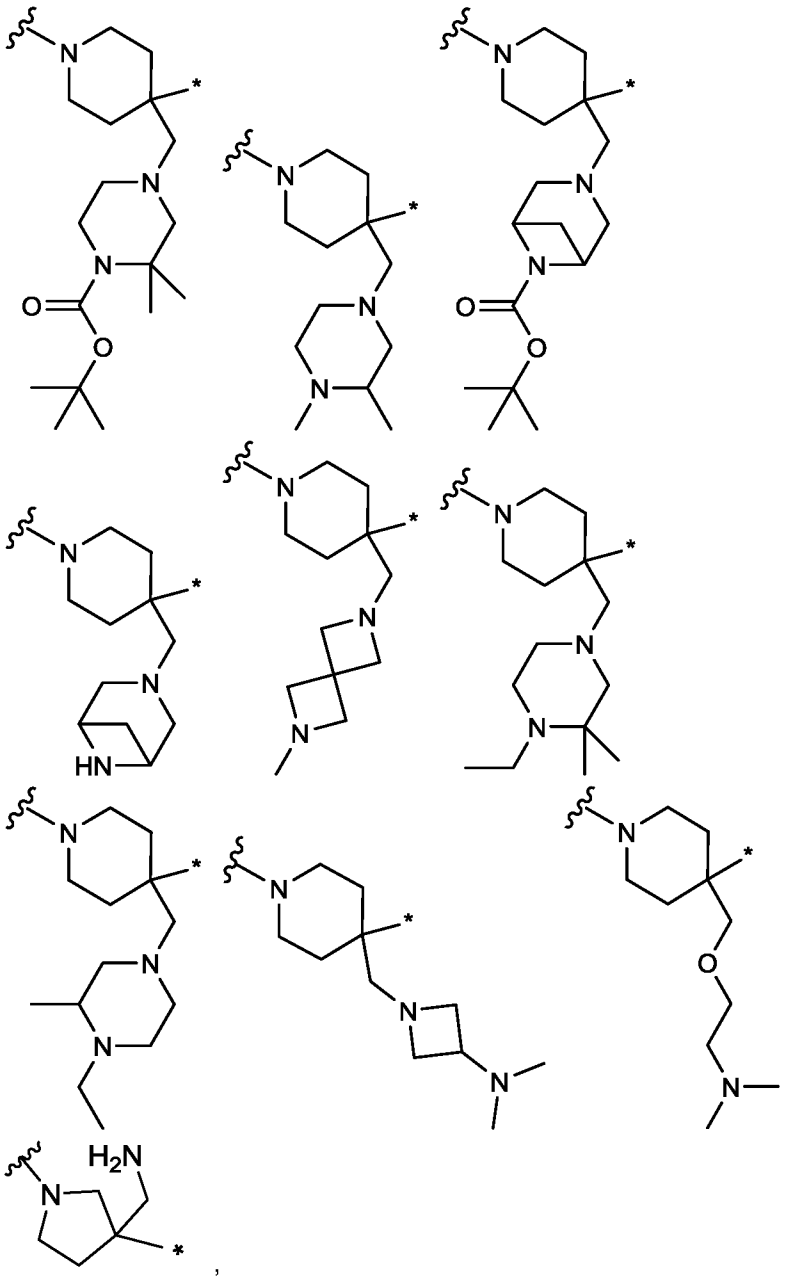








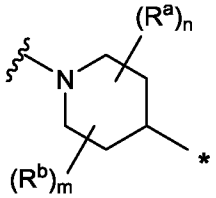




,

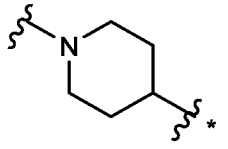
[00182] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання до групи E.

[00183] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене моноциклічне 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, яке може бути представлене структурою:



,

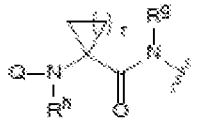
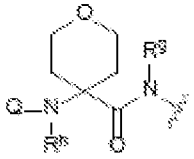
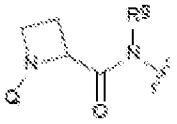
[00184] де n і m дорівнюють нулю, тобто кільце D може бути представлене структурою:



,

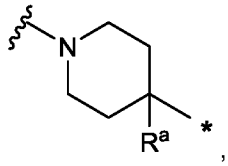
[00185] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і

X^4, і зірочка вказує точку приєднання до групи E.

[00186] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; E являє собою (a) гідроген, (b) гідрокси, (c) C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (d) Ar^1C1-C6-алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (j) гетAr^2NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (r) гет$Cyc^5C(=O)$-, (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1- C6 алкіл, (t) C1-C6 алкіл)SO_2-, (u) Ar^1(C1-C6 алкіл)$C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (v) гет$Ar^4C(=O)NR^g$ -, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (w) гетAr^2-S(=O)-, (x) (C3-C6 циклоалкіл)CH_2SO_2-, (y) Ar^1(C1-C6 алкіл)SO_2-, (z) гетAr^2SO_2-, (aa) Ar^1, (bb) гетAr^2, (cc) гетCyc^5, (dd) C1-C6 алкокси, (ee) Ar^1(C1-C6 алкіл)-O-, (ff) гетAr^2(C1- C6 алкіл)-O-, (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкіл, (hh) Ar^1(C1-C6 алкіл)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (ii) гетAr^2-S -, (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (ll) (C1-C6 алкіл)$NR^gC(=O)O$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (mm) (C1-C6 алкіл)NR^gSO_2-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (nn) гет$Cyc^5C(=O)NR^g$-, (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкіл)$C(=O)NR^g$-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл) OC(=O)-, (pp),  , де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6алкіл)OC(=O)- і r дорівнює 1, 2, 3 або 4, (qq)  , де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1- C6 алкіл)OC(=O)-, (rr)  , де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-, (ss) R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (tt) (C3-C6 циклоалкіл)C(=O) NR^g-, де циклоалкіл необов'язково і незалежно заміщений одним або більше галогенами, (uu) (C1-C6 алкіл)$C(=O)NR^gCH_2$ де Rg являє собою H або C1-C6 алкіл або (vv) (C1-C6 алкіл)SO_2NR^g, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; кожен R^a незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^CR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент являє собою необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R 'і R' ' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетCyc^b(C1-C3 -алкіл)OCH_2-, (k) гет$Cyc^bC(=O)NH$-, або (l) гет$Ar^aC(=O)NH$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і Ar^1, гетAr^2, гетAr^a, гетCyc^b, гетCyc^5, R^g, R^3, R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, кожен R^a незалежно вибраний з замісника C1-C6 (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, R^b являє собою (a) гідрокси, (c)

гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, причому вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N-або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (k) гетCyc^{b}C(=O)NH-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщений C1-C6 алкілом; гетCyc^b і гетAr^a являє собою, як визначено для формули I, n дорівнює 0, 1 або 2; і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою (a) OH, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений C1-C6 алкілом (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (e) R^{c}R^{d}N-или (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген або C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору).

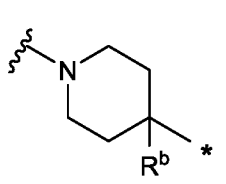
[00187] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене моноциклічне 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, яке може бути представлене структурою:



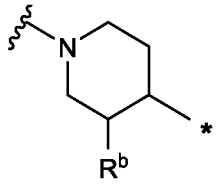
,

[00188] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання до группи E, і R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідрокси-C1-C6-алкіл або (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкіл. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл.

[00189] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене моноциклічне 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, яке може бути представлене структурами:



або



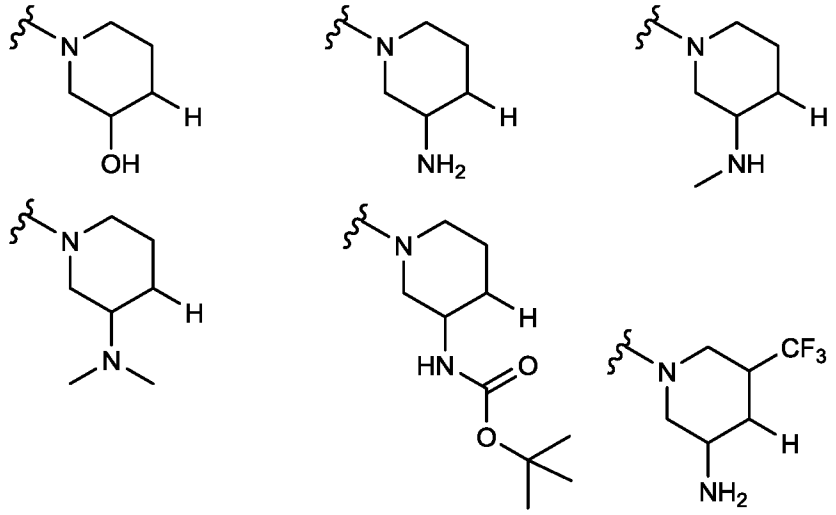
,

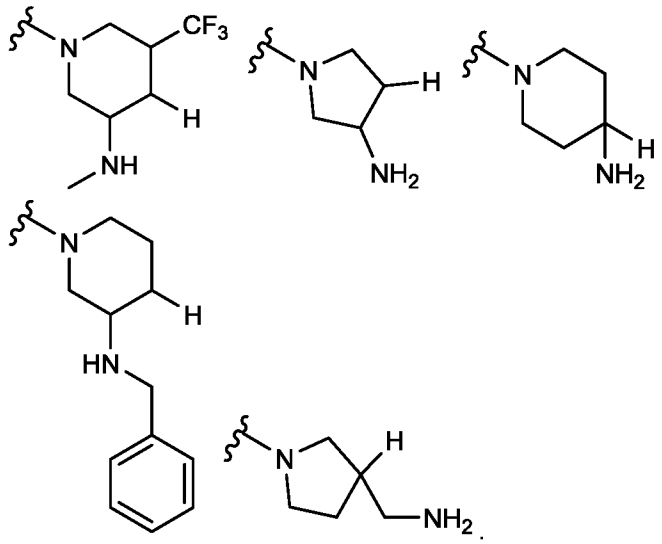
[00190] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання до группи E, і R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 - алкокси, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-або R'R''N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R 'і R' 'незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси (CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R', і R'' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-, (k) гетCyc^{b}C(=O)NH-або (l) гетAr^{a}C(=O)NH-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N) C1-C6 алкіл, де R^k і R^1 незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 - алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою (a) OH, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (e) R^{c}R^{d}N- або (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген або C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору); і гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (e) R^{c}R^{d}N- або (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген або C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-

3 атомами флуору); і гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I.

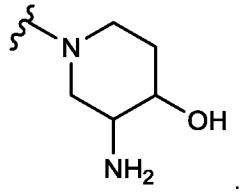
[00191] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; E являє собою (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (k) R^{3}C(=O)NR^g, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$ -, де p дорівнює 0 або 1, або (n) R^{4}R^{5}NC (=O)-, де n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і Ar^1, гетAr^2, R^g, R^3, R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації кожен R^a незалежно вибраний з C1-C6 замісника, R^b являє собою OH або R^{c}R^{d}N-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C(=O)-; n дорівнює 0, 1 або 2; і m дорівнює 0 або 1.

[00192] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; E являє собою гідроген; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R 'і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R 'і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 5-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою OH або R^{c}R^{d}N-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл, (C1-C6 алкокси)C(=O)- або PhCH$_2$- . В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. Необмежуючі приклади включають структури:



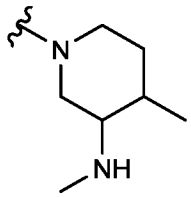
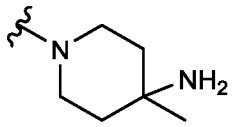
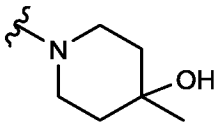
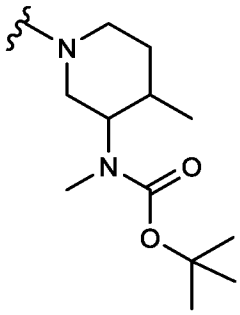
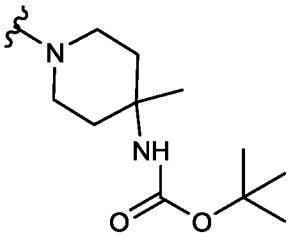


[00193] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R 'і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетЦик^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетЦик^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетЦик^c, де гетЦик^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гідрокси. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C(=O)-. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. Необмежуючий приклад включає структуру:



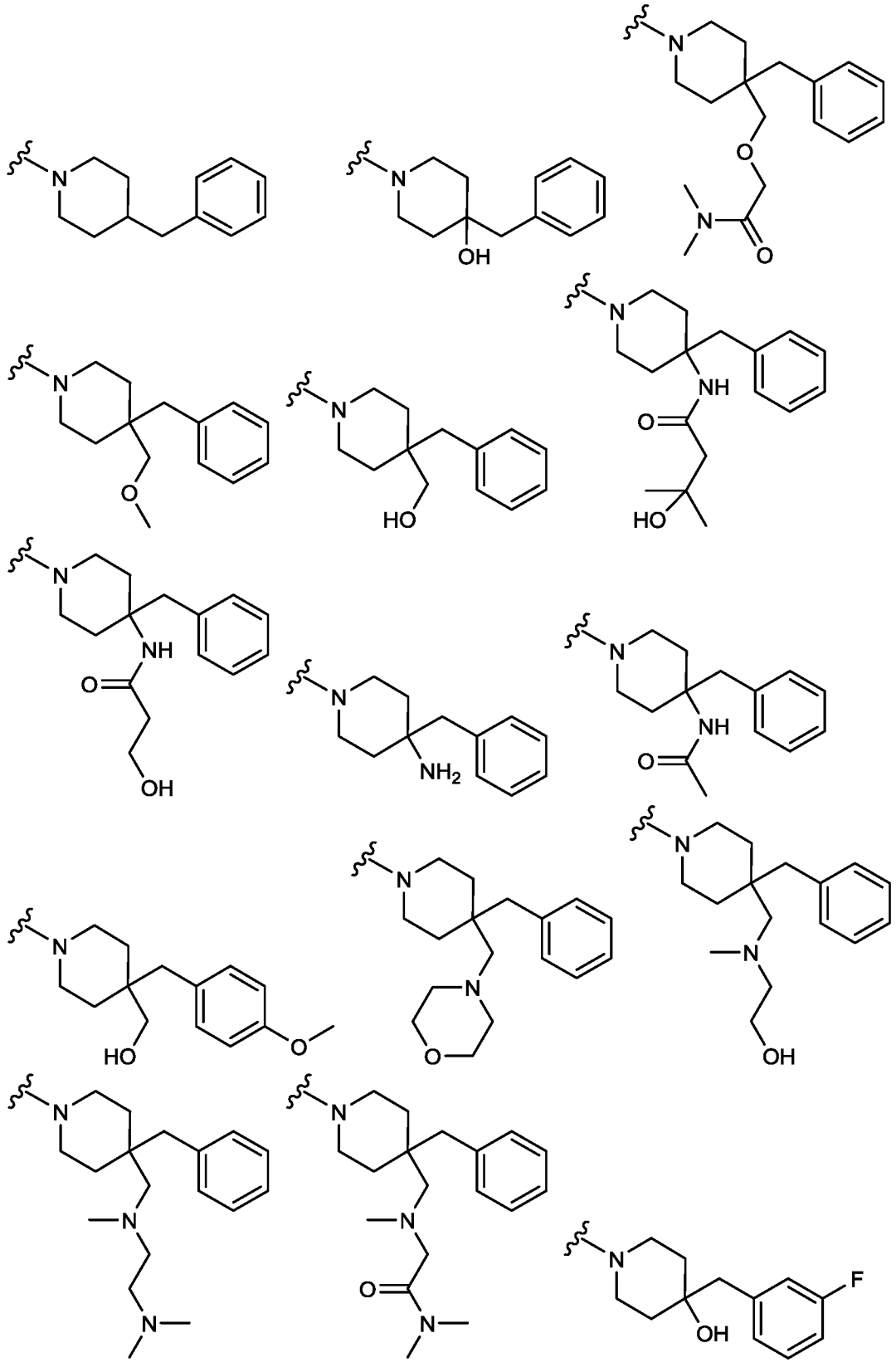
[00194] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R 'і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-

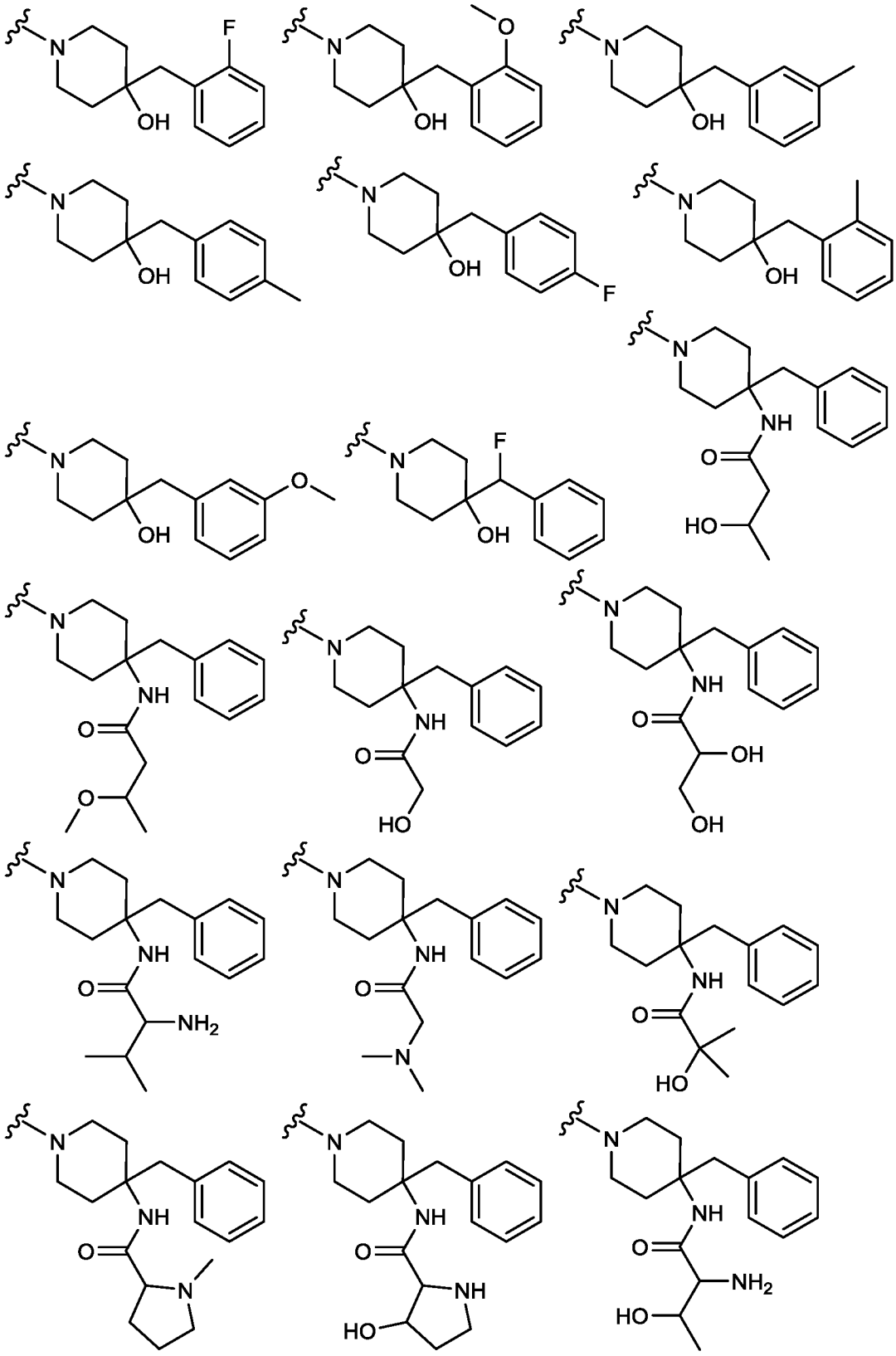
C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH_2-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою OH або R^{c}R^{d}N-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C(=O)-. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. Необмежуючі приклади включають структури:

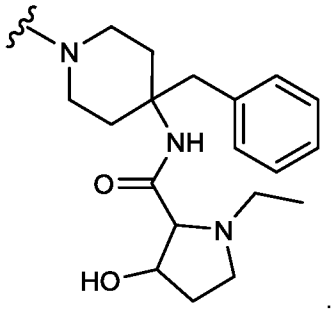






[00195] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген, R^a, R^b, n і m являєть собою, як визначено для формули I, і E являє собою Ar^{1}C1- C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, і де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; або (k) гетCyc^{b}C(=O)NH; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH_2-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору і де Ar^1 являє собою, як визначено для формули

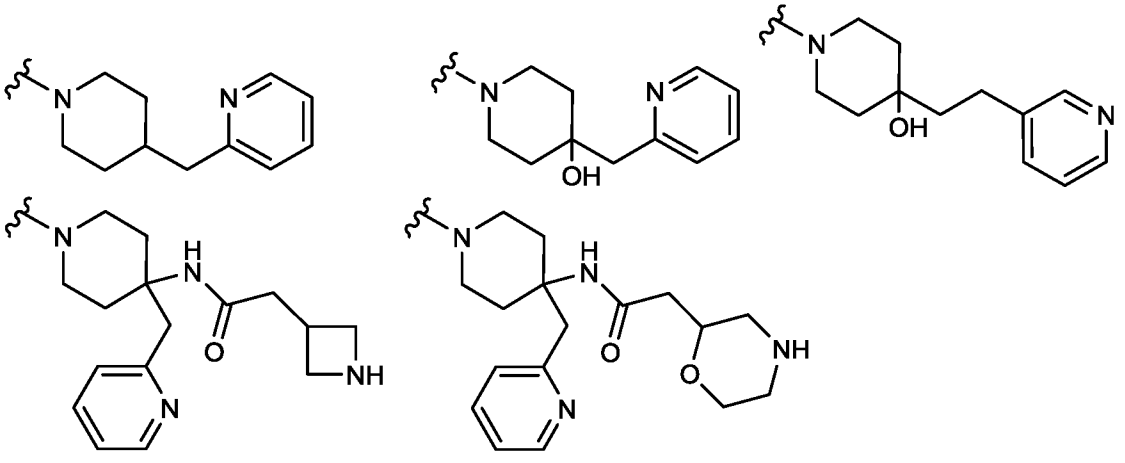
I. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою OH. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. Необмежуючі приклади включають структури:

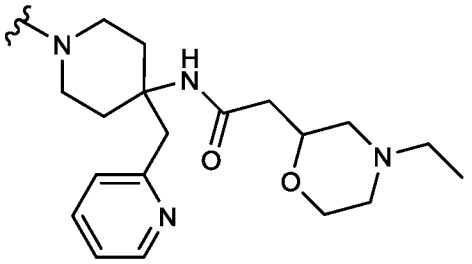
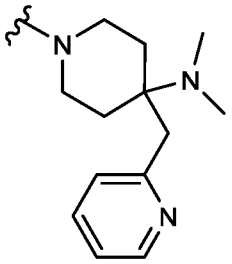
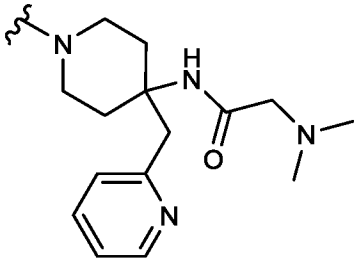
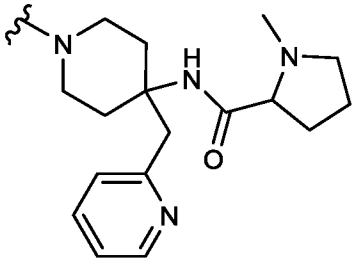
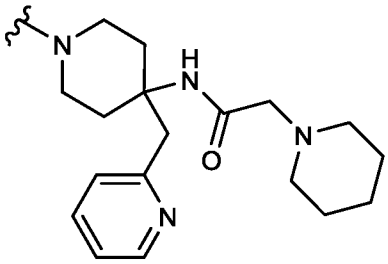
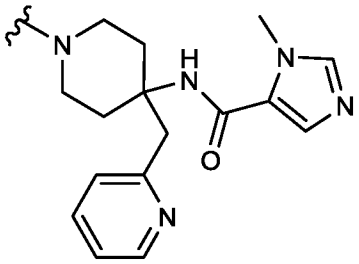
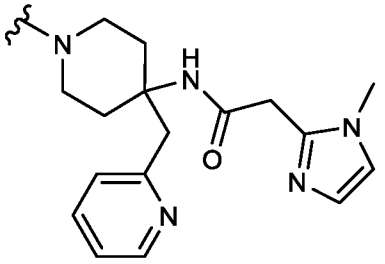
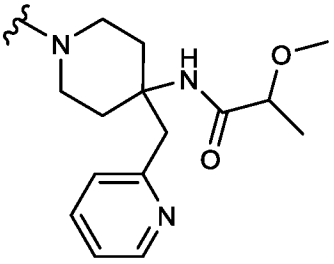
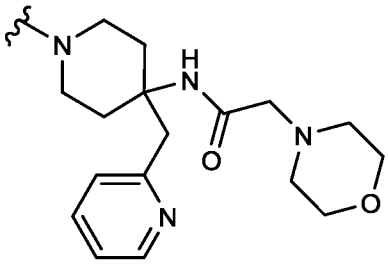
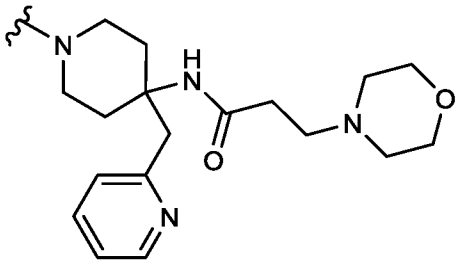
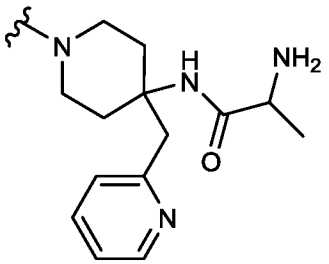
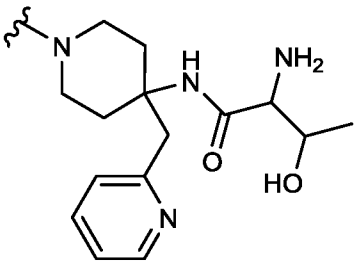
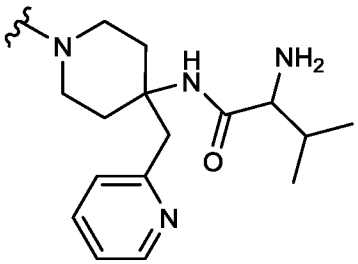
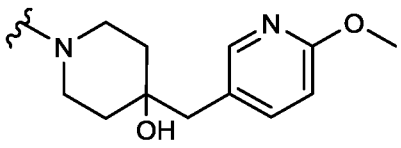
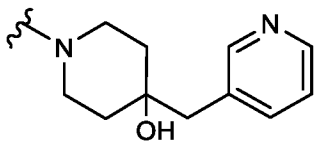


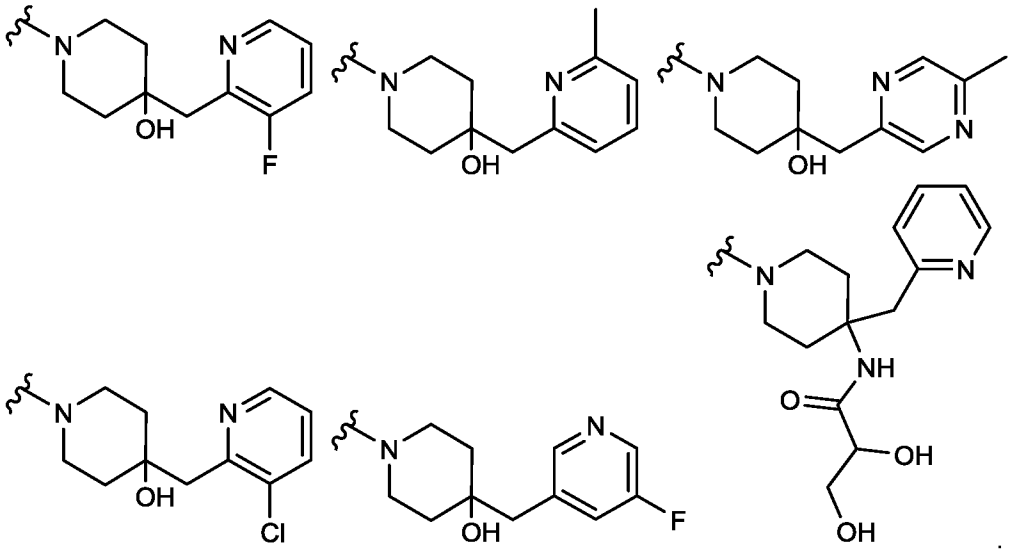




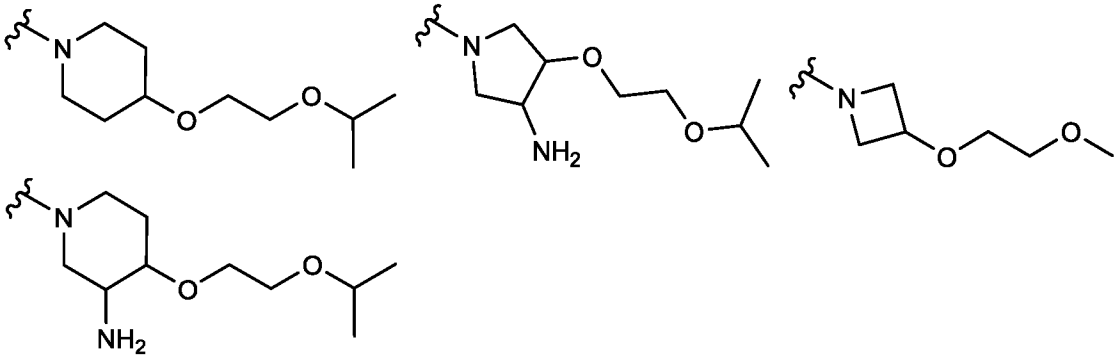
[00196] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R 'і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R 'і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; (k) гетCyc^{b}C(=O)NH- або (l) гетAr^{a}C(=O)NH-; гетAr^a і гетCyc^b являють собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{2}C1-C6 алкіл, де гетAr^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою (a) гідрокси, (e) R^cR^dN-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O) NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R 'і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (к) гетCyc^{b}C(=O)NH-, або (l) гетArC(=O)NH-. Необмежуючі приклади включають структури:



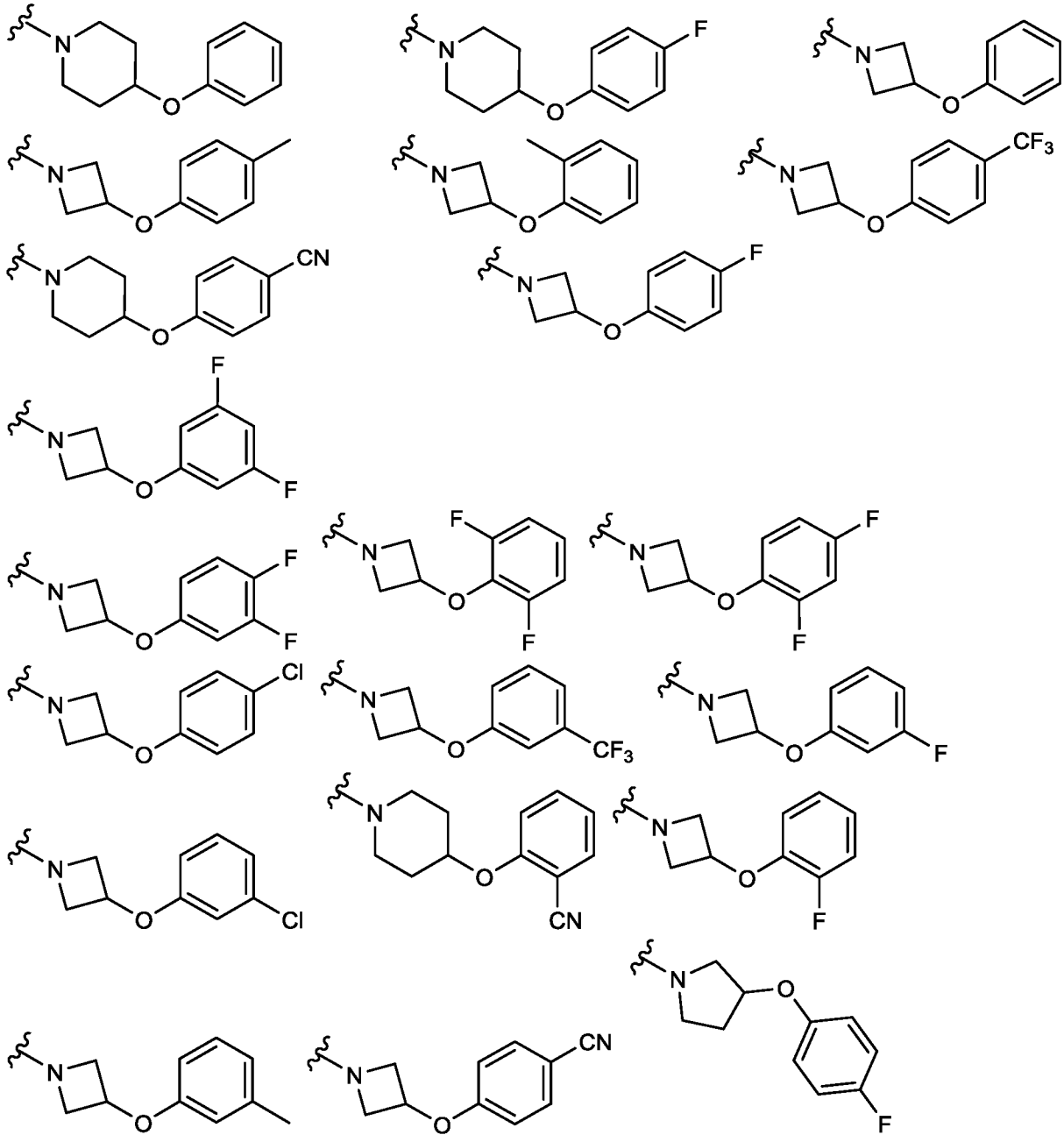


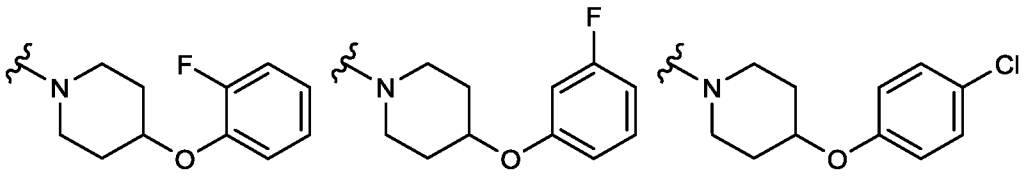
[00197] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R 'і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси-. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-. Необмежуючі приклади включають структури:



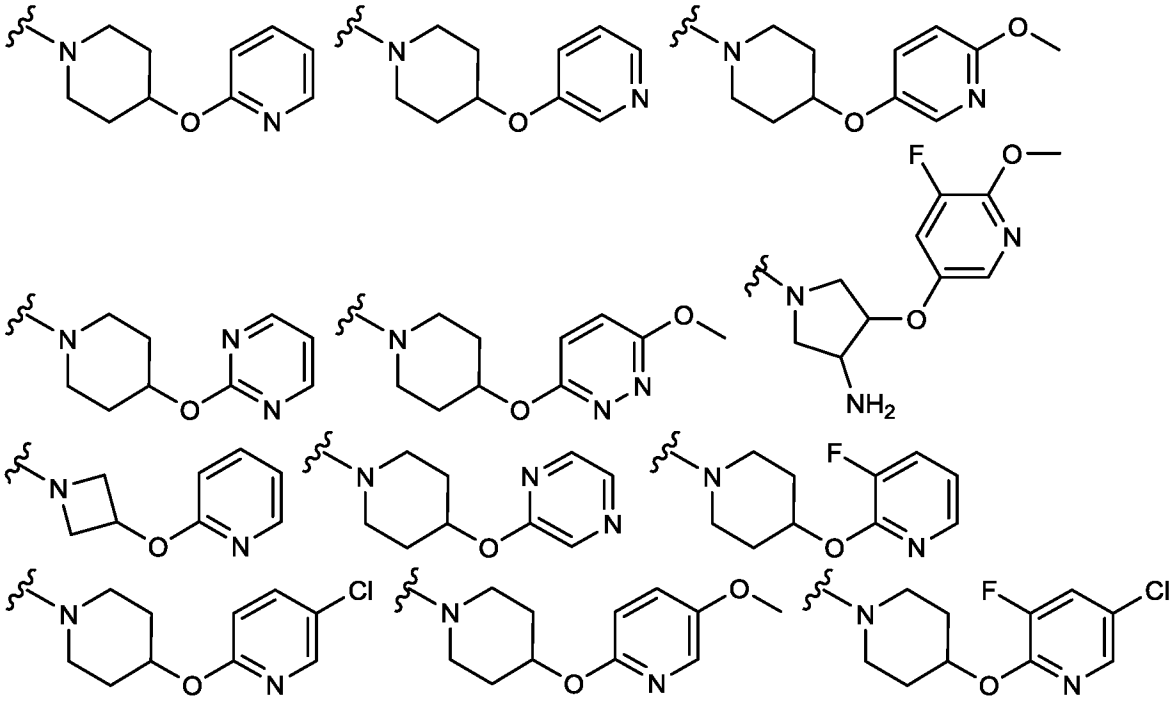
[00198] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками,

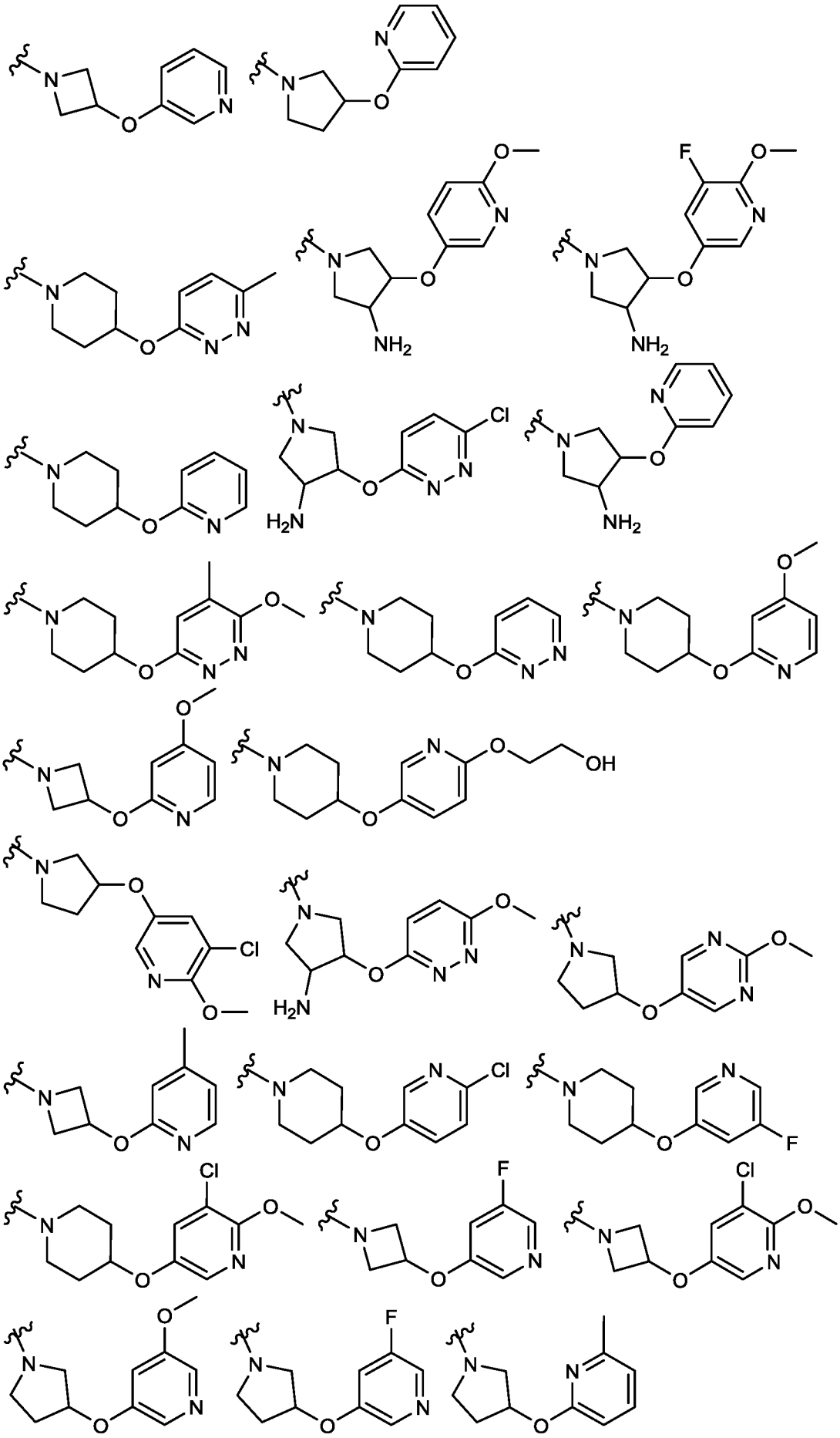
незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^{1}O-, де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 є незаміщеним або заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN і C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4 або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:

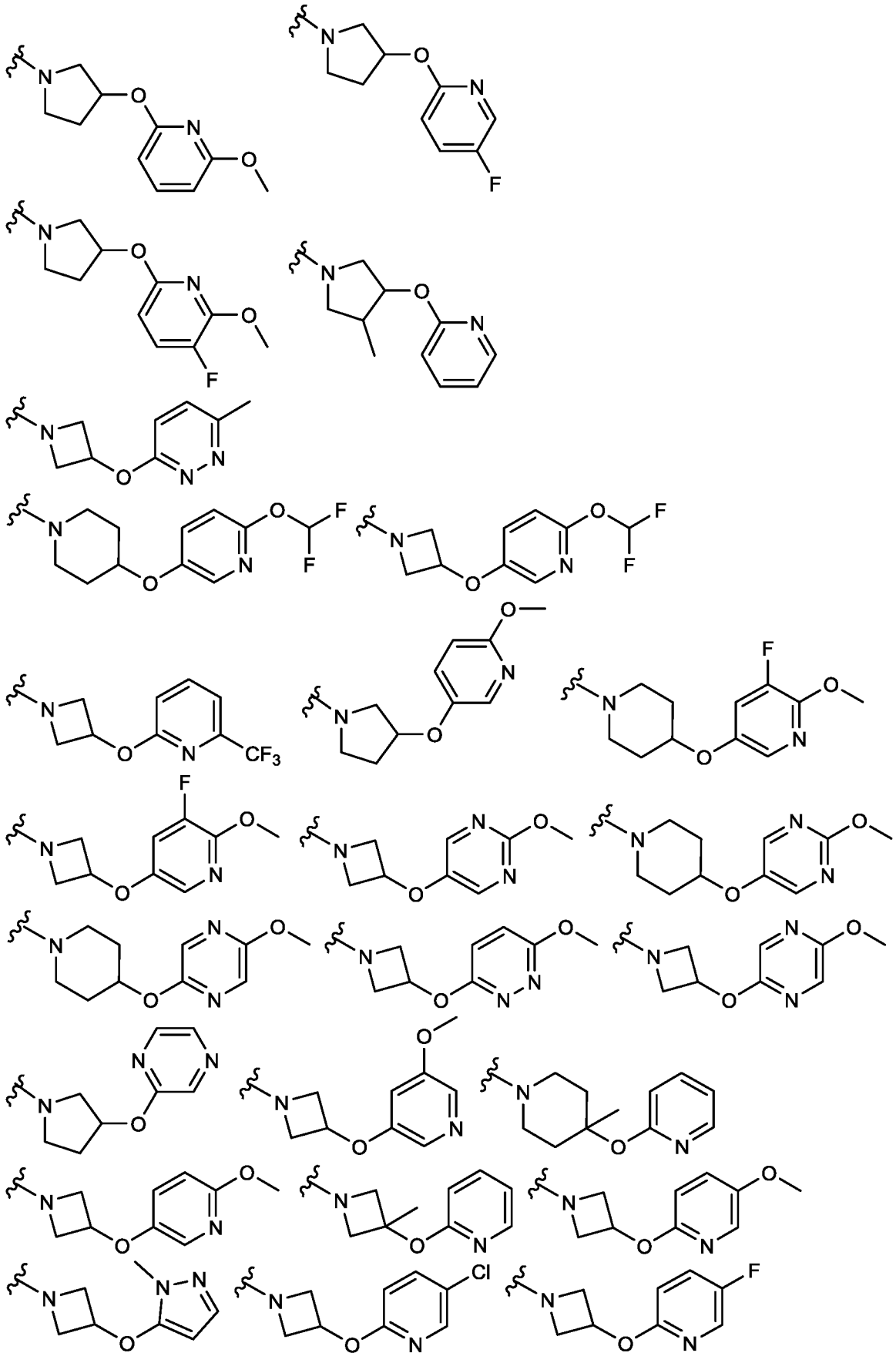


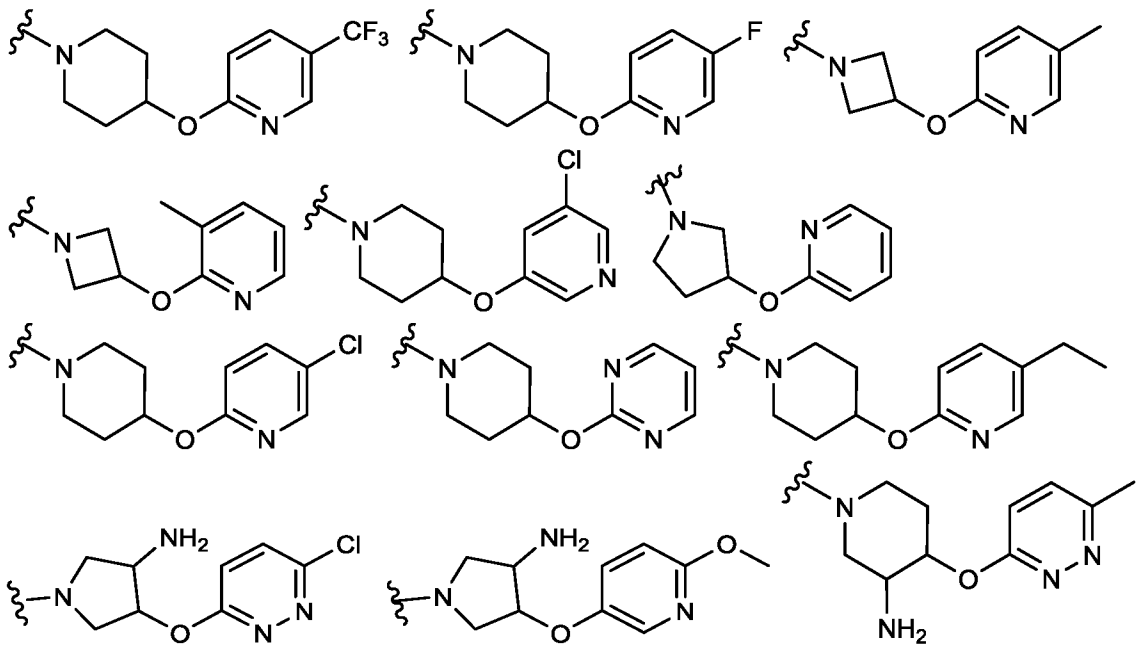


[00199] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{2}O-, де гетAr^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору),C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і гідроксиC1-C6алкокси. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-. Необмежуючі приклади включають структури:

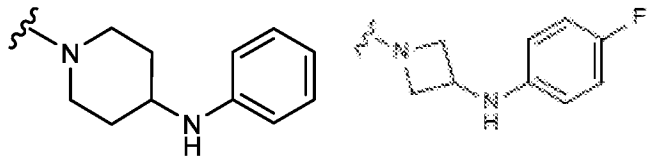






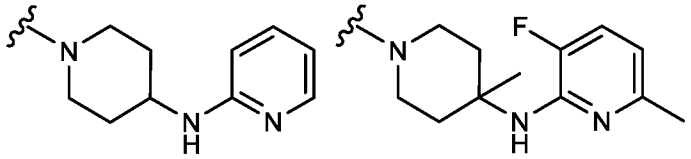


[00200] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^1NR^g-, де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, Ar^1 необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:

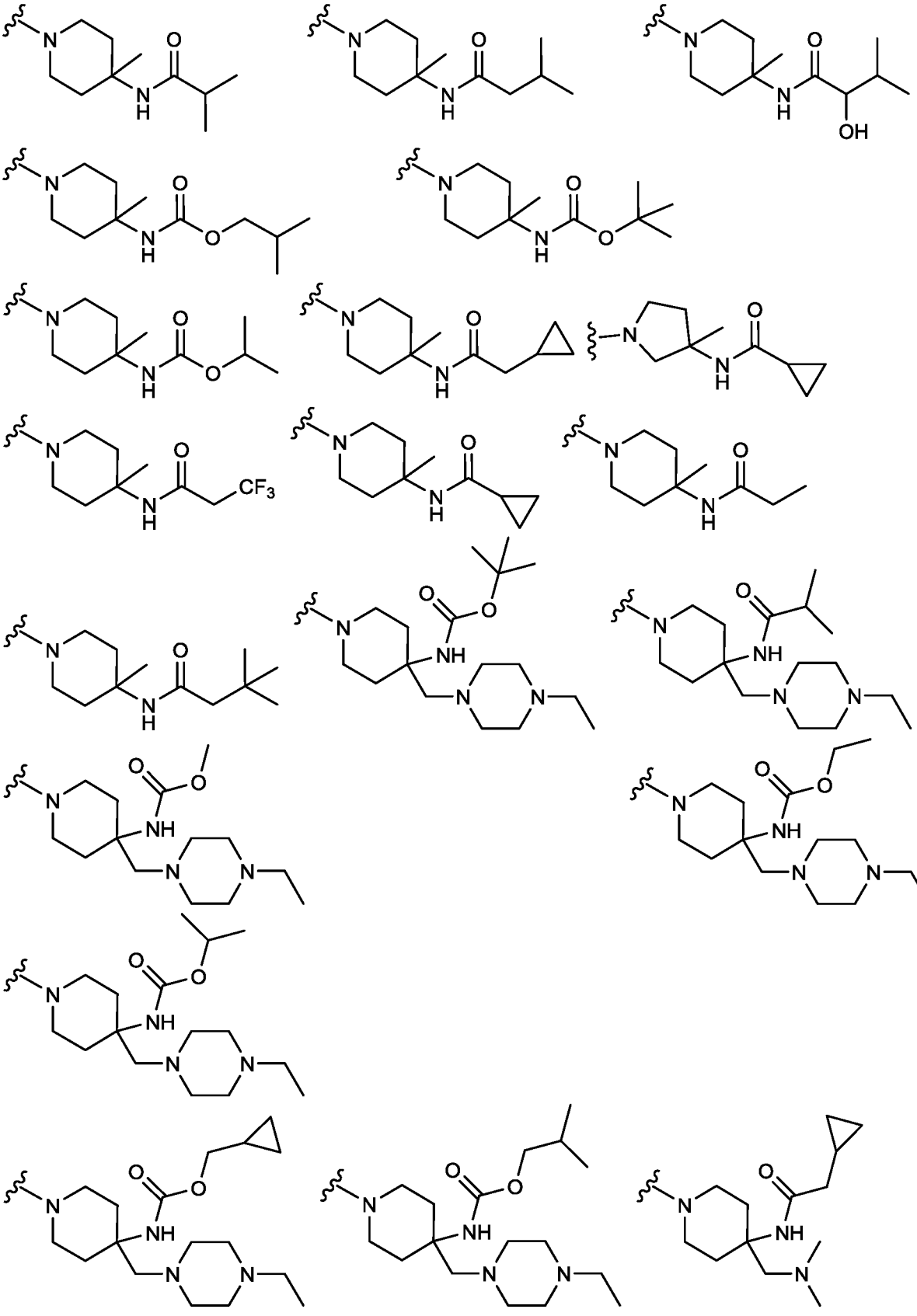


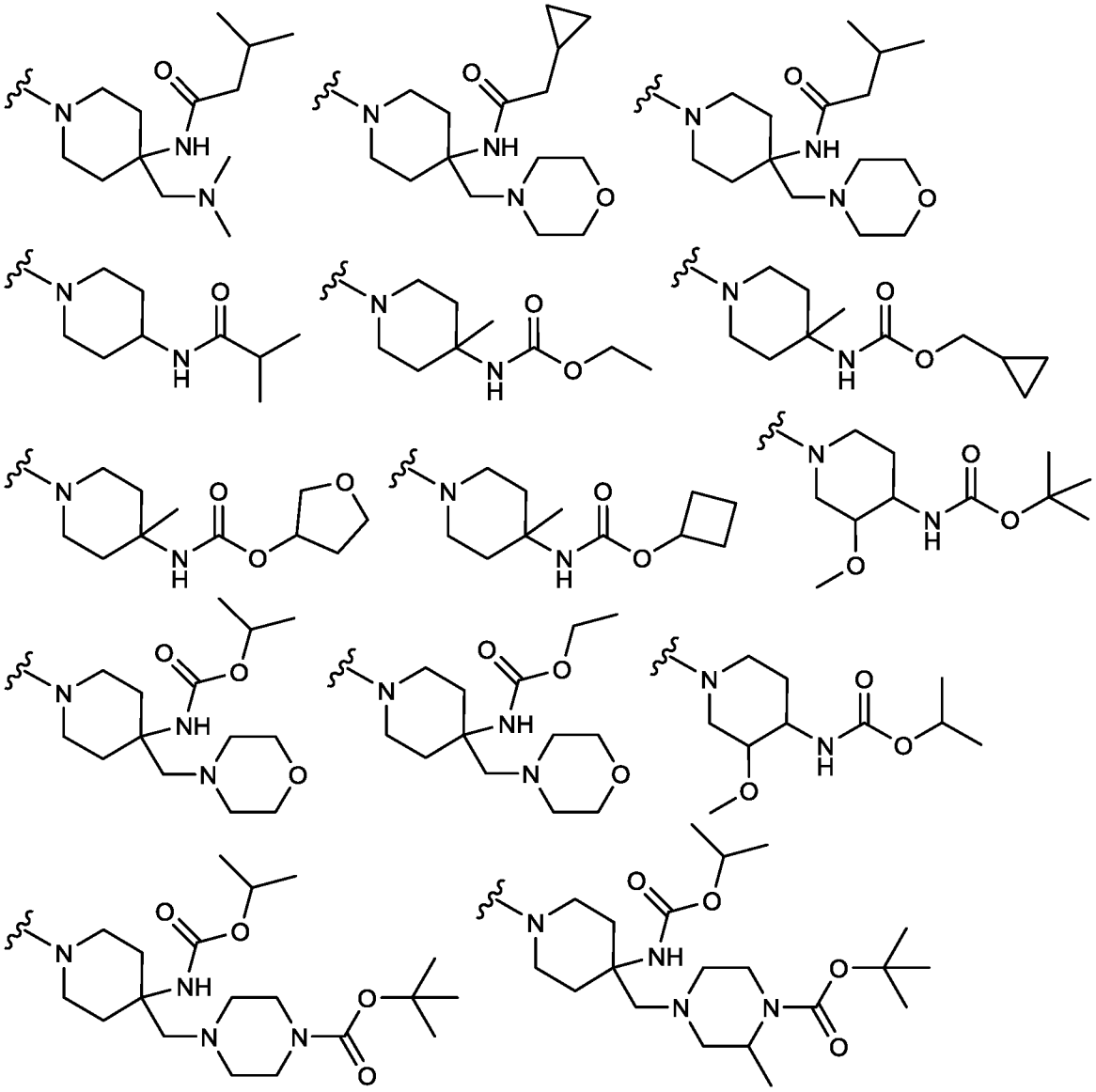
[00201] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-

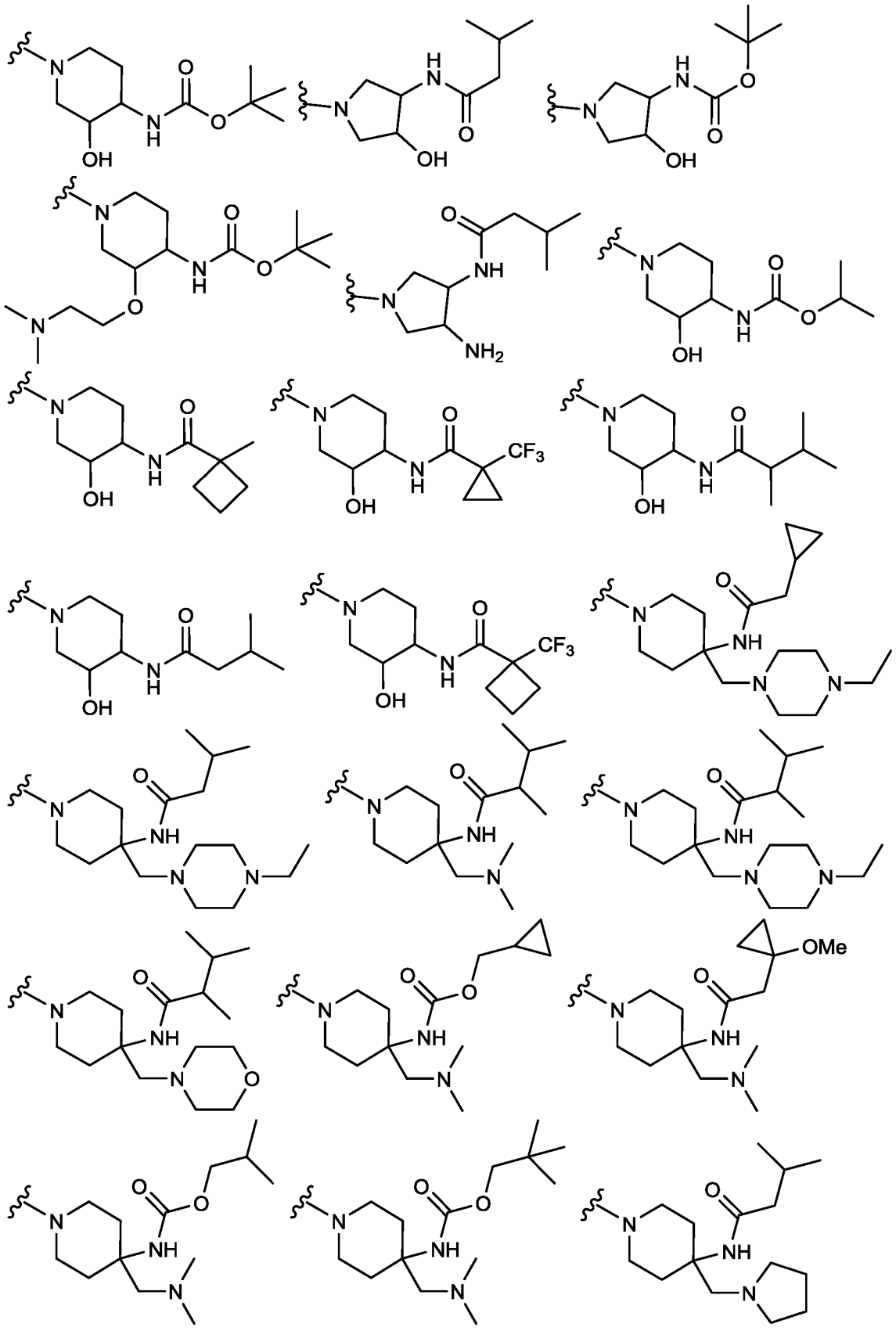
С6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{2}NR^g-, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою піридильне кільце, необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкілу і галогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:

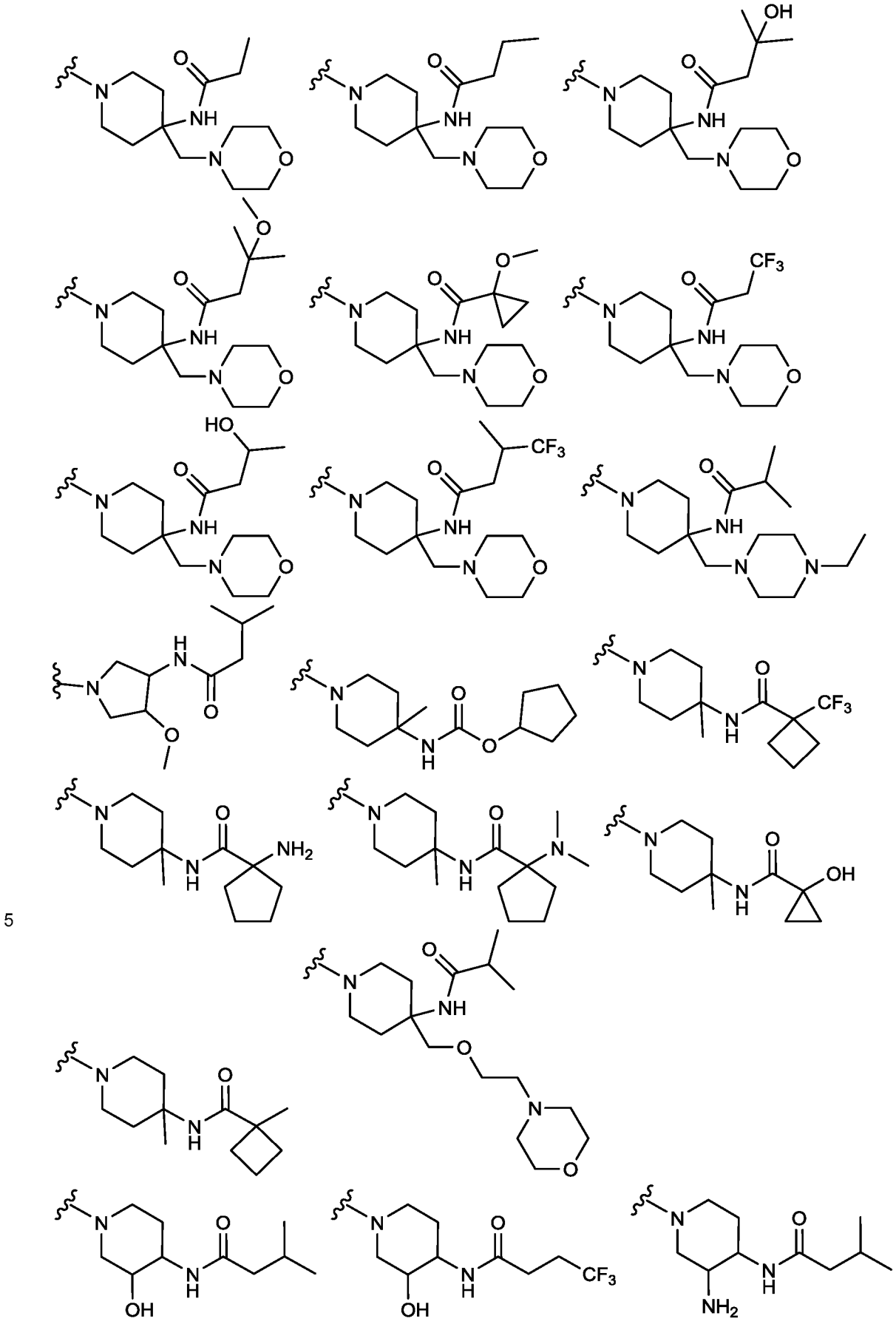


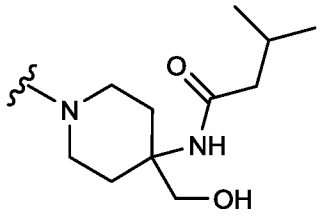
[00202] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою R^{3}C(=O)NR^g-, де R^3 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^g являє собою гідроген. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1 і n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гідрокси, гетCyc^bCH_2-, R^{c}R^{d}N-, R^{c}R^{d}NCH_2-, C1-C6 алкокси, (R'R''N)C1-C6 алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1 і R' і R'' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл або гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-, де гетCyc^b, R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гетCyc^bCH_2-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і R'R''N-, де R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації R^b являє собою R^{c}R^{d}N- або R^{c}R^{d}NCH_2-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген або C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:



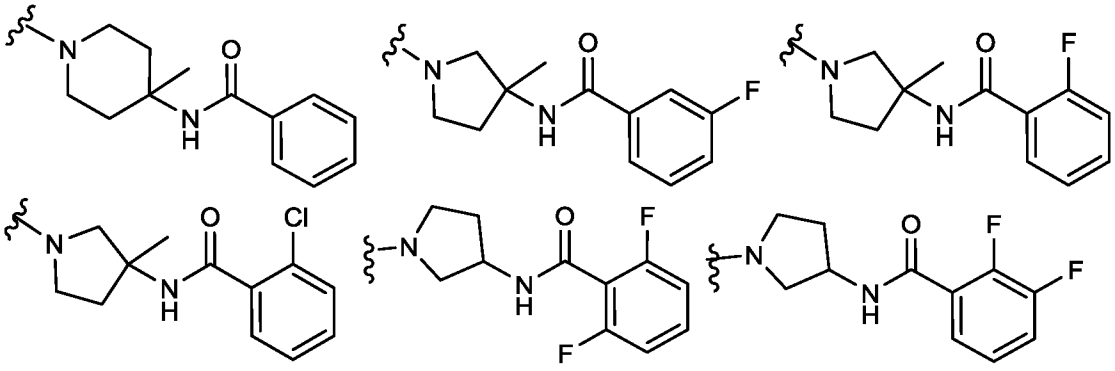


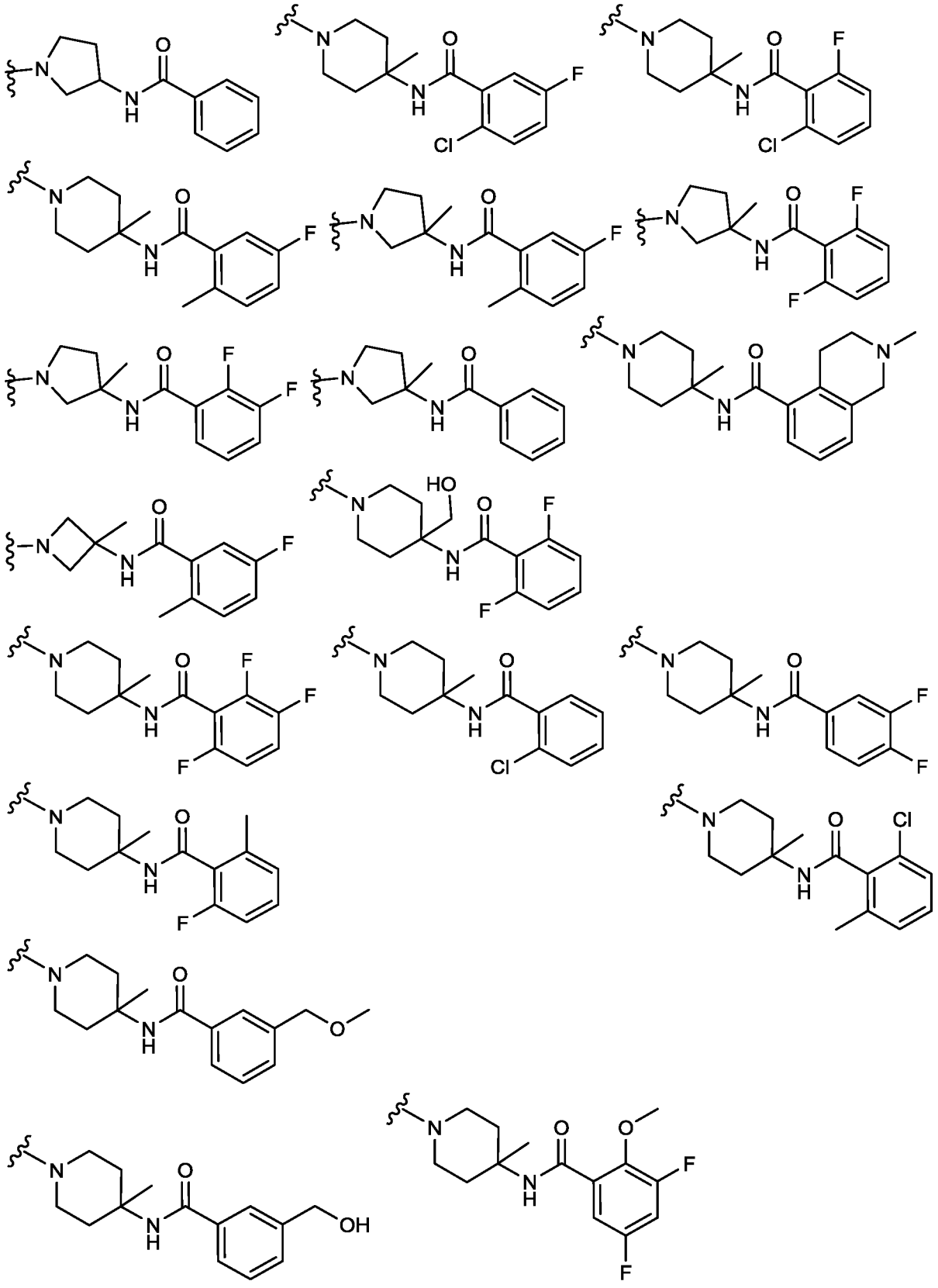


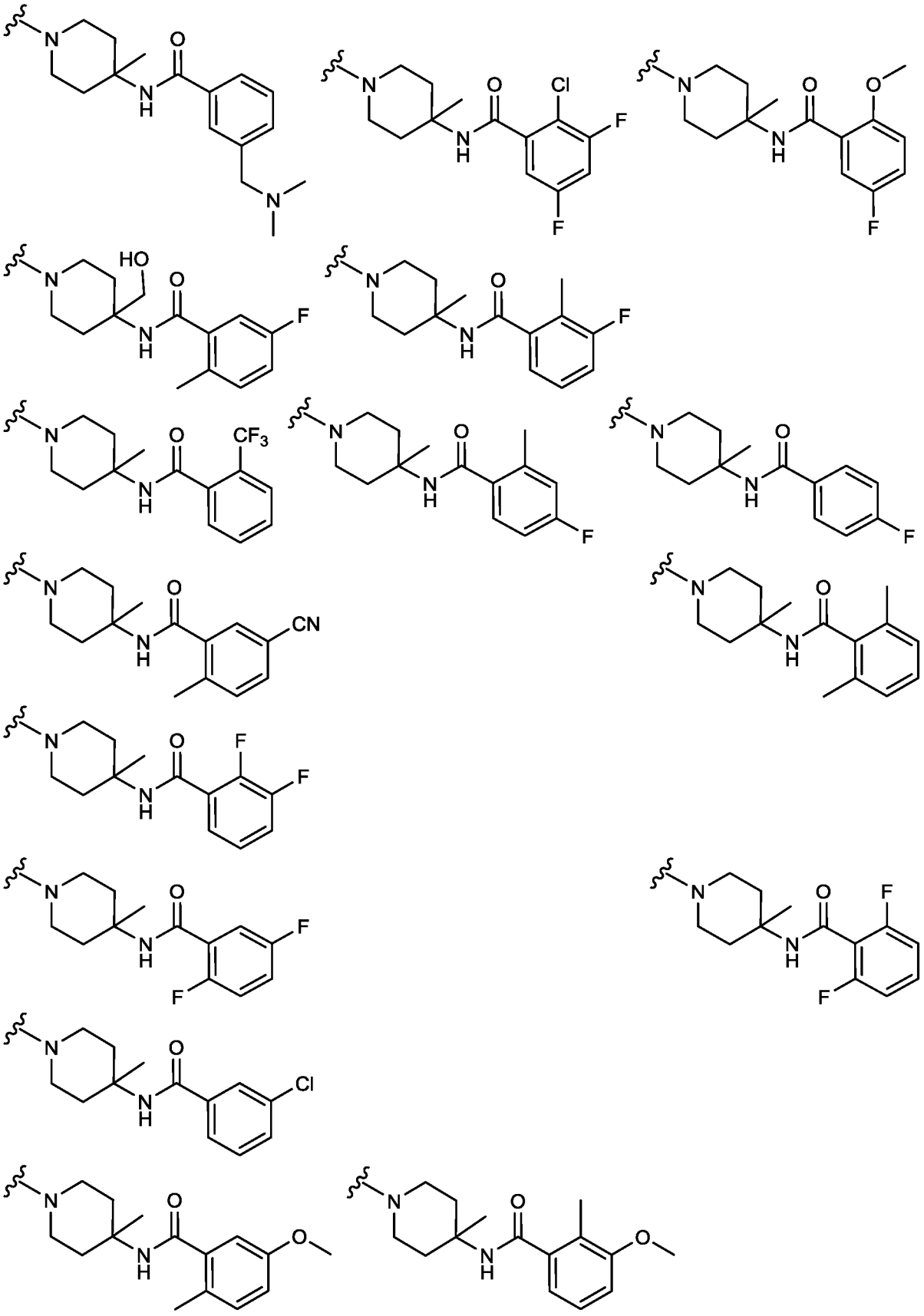


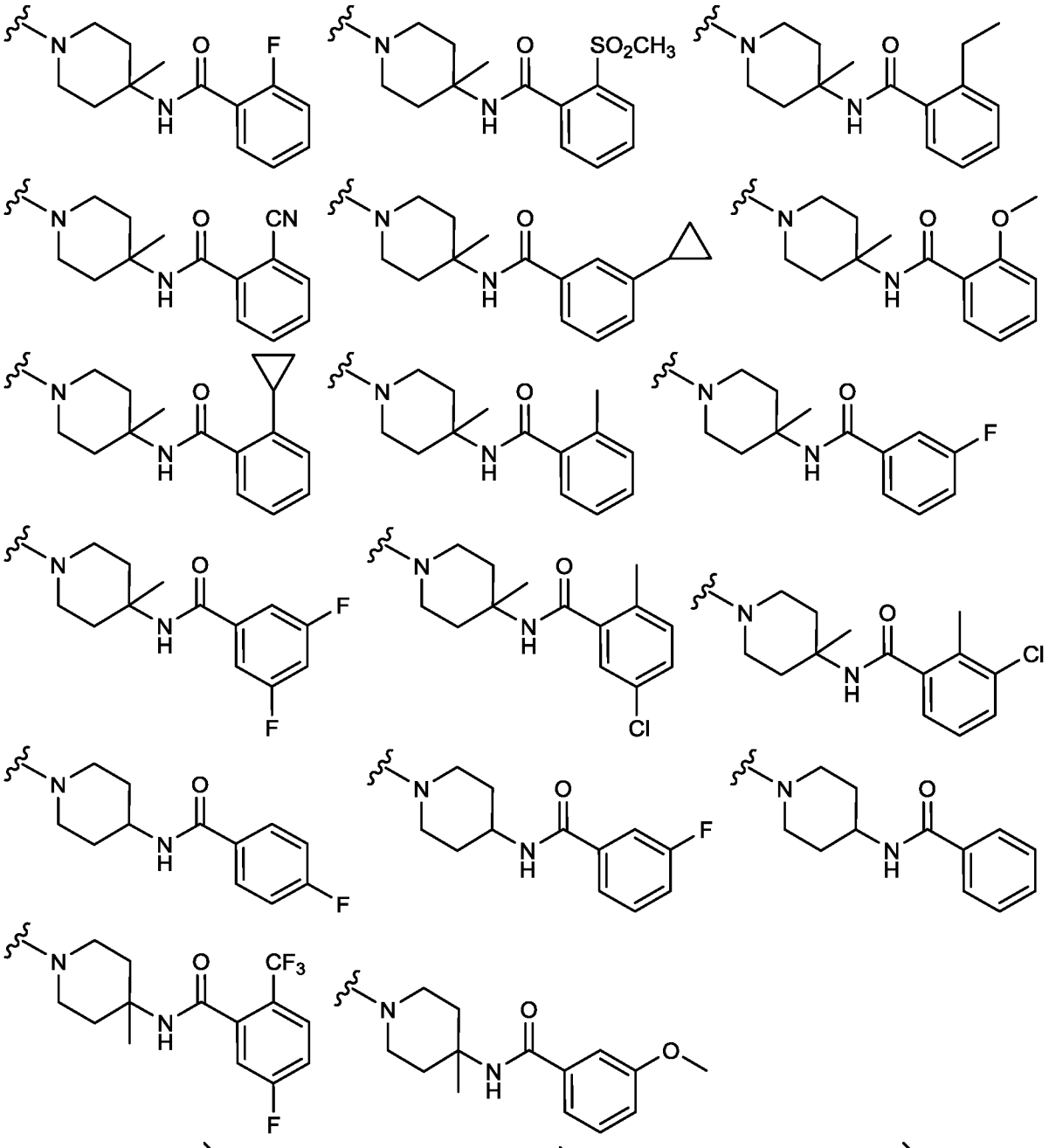


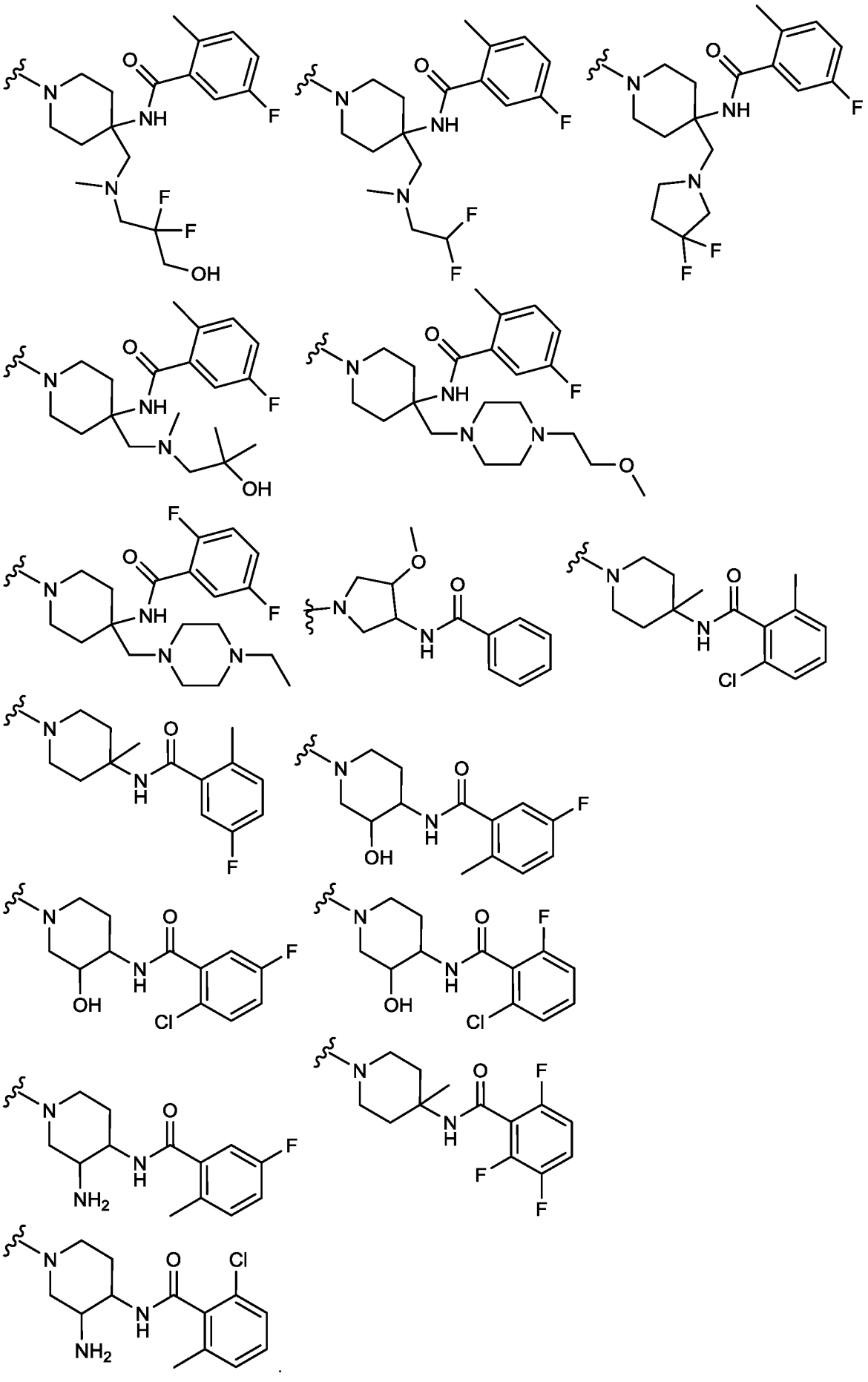
[00203] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^{1}C(=O)NR^g-, де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 є незаміщеним або заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6 циклоалкілу, гідроксиC1-C6 алкілу, (C1-C6 алкіл)SO$_2$-, і (R^eR^fN)C1-C6 алкілу, де кожен R^e і R^f незалежно являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору) або гідроксиC1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою C1-C6 алкокси, гетCyc^{b}CH$_2$- або R^cR^dNCH$_2$-, де гетCyc^b, R^c та R^d являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гетCyc^{b}CH$_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіла-. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dNCH$_2$-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гідроксил. Необмежуючі приклади включають структури:



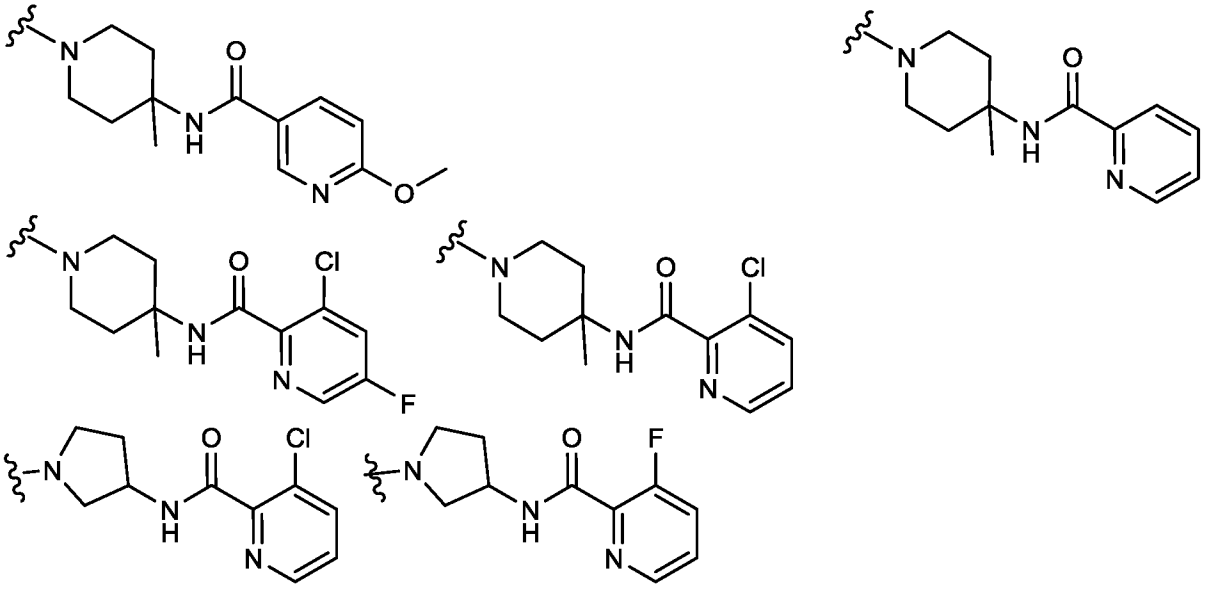


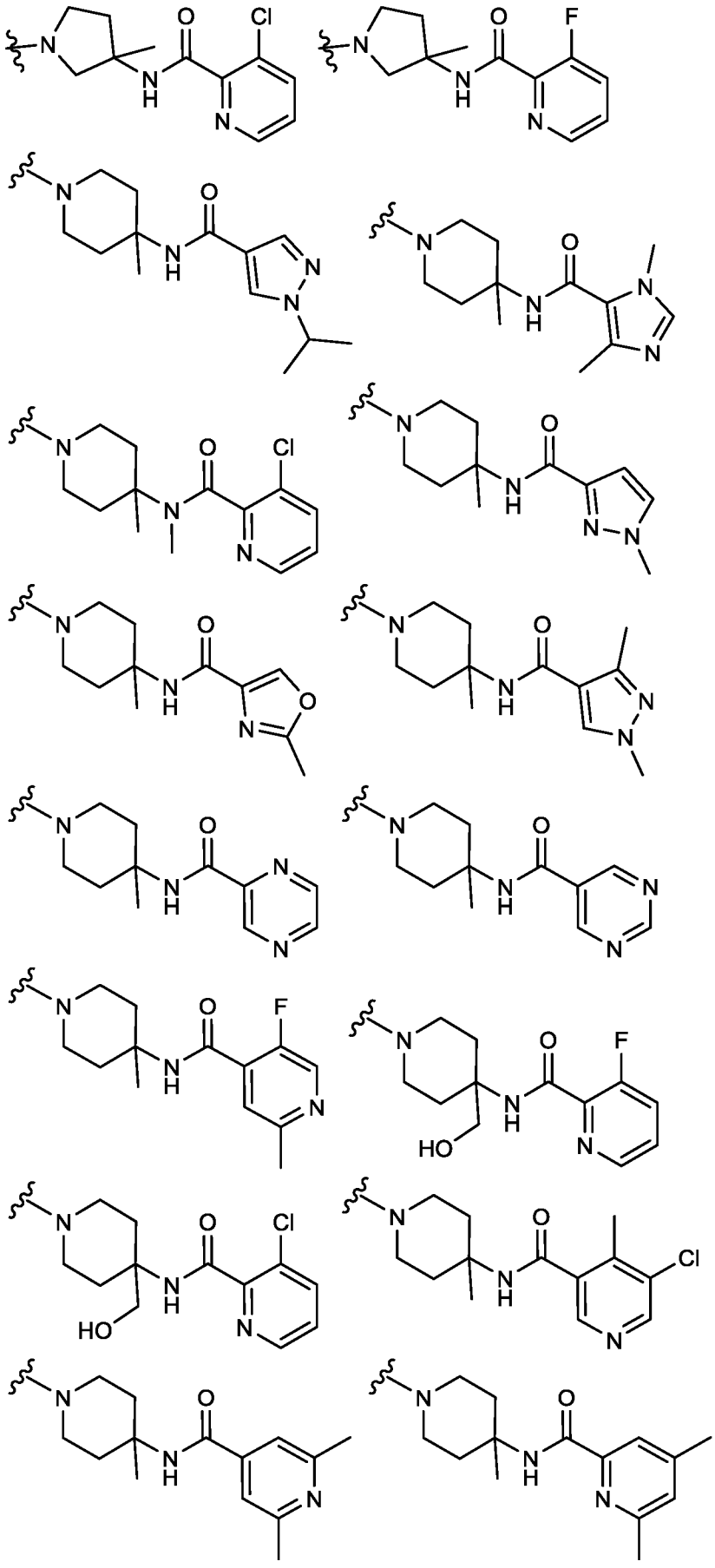


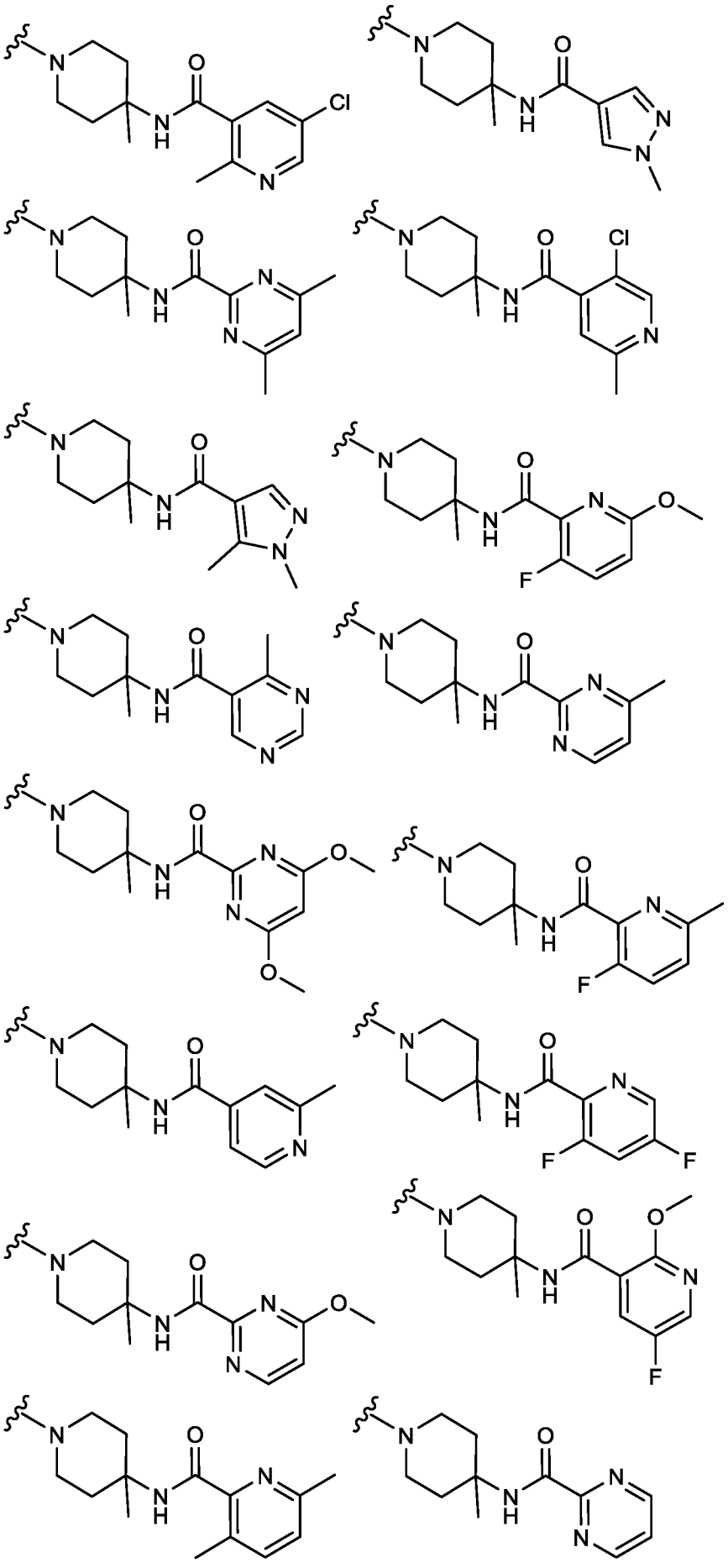


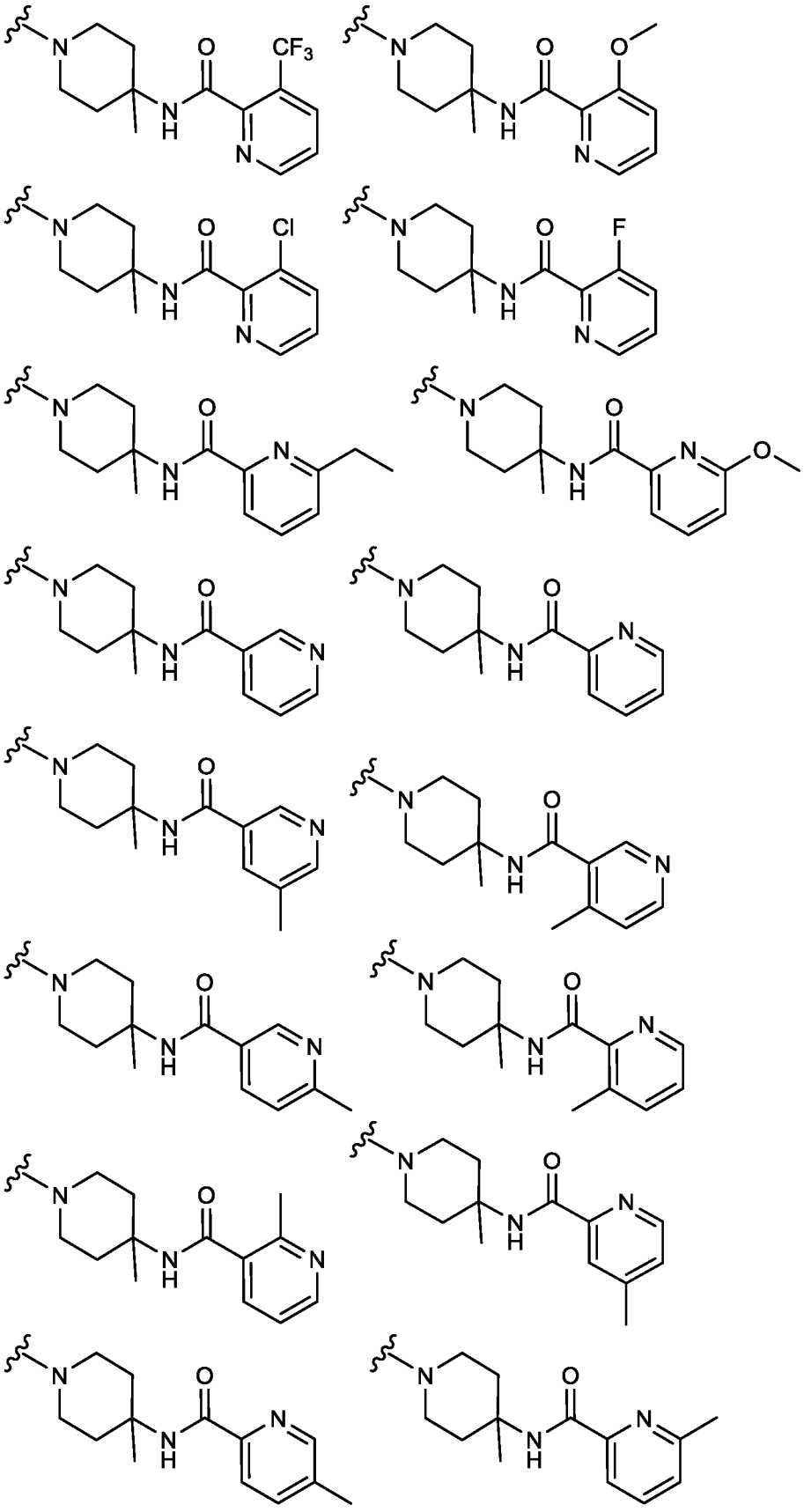


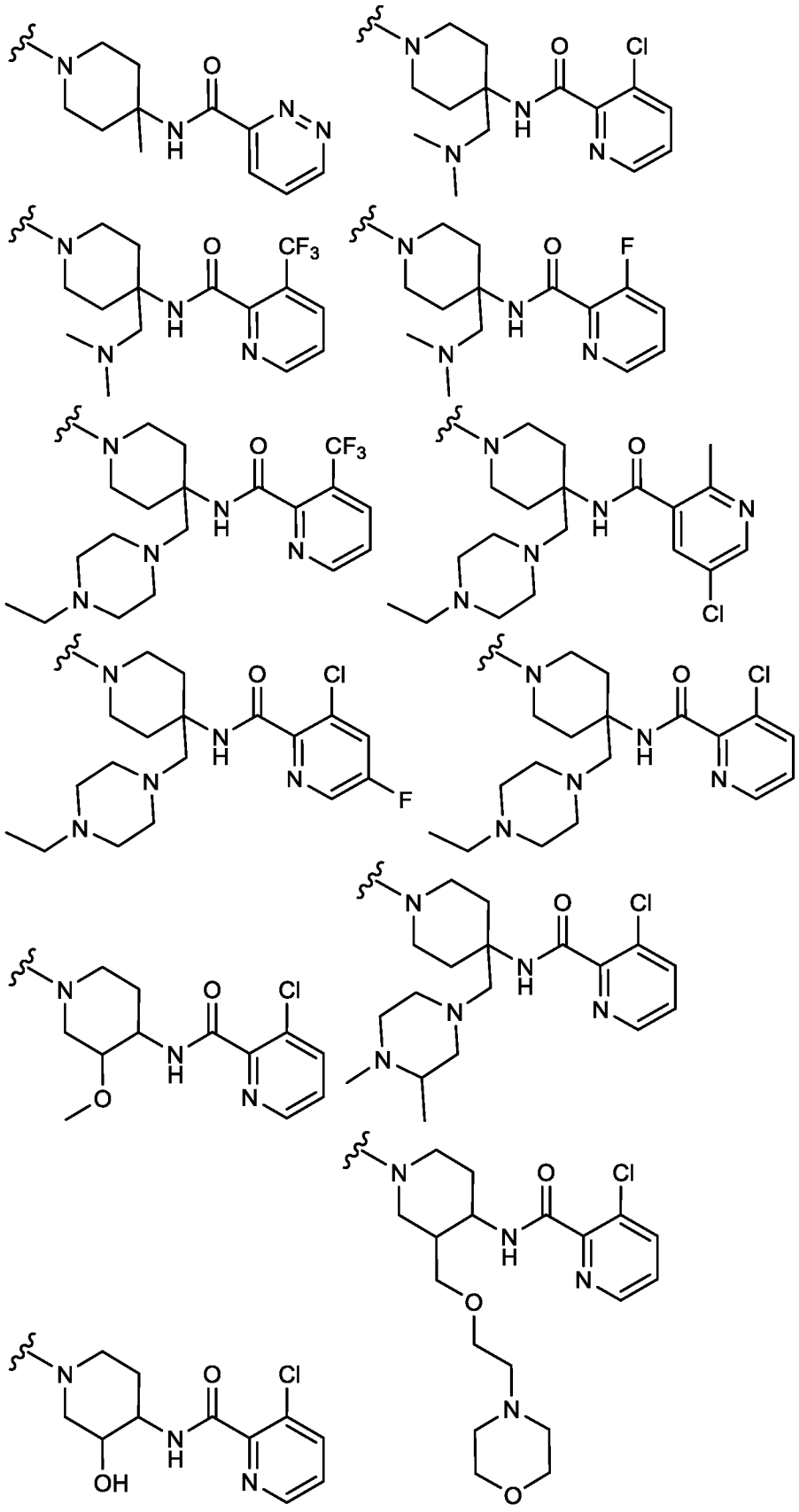
[00204] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{2}C(=O)N$R^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору) або гідроксиC1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гідрокси, гетCyc^{b}CH$_2$-, $R^cR^dNCH_2$-, C1-C6 алкокси, або гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-, де гетCyc^b, R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гетCyc^{b}CH$_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, R^b являє собою $R^cR^dNCH_2$-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:

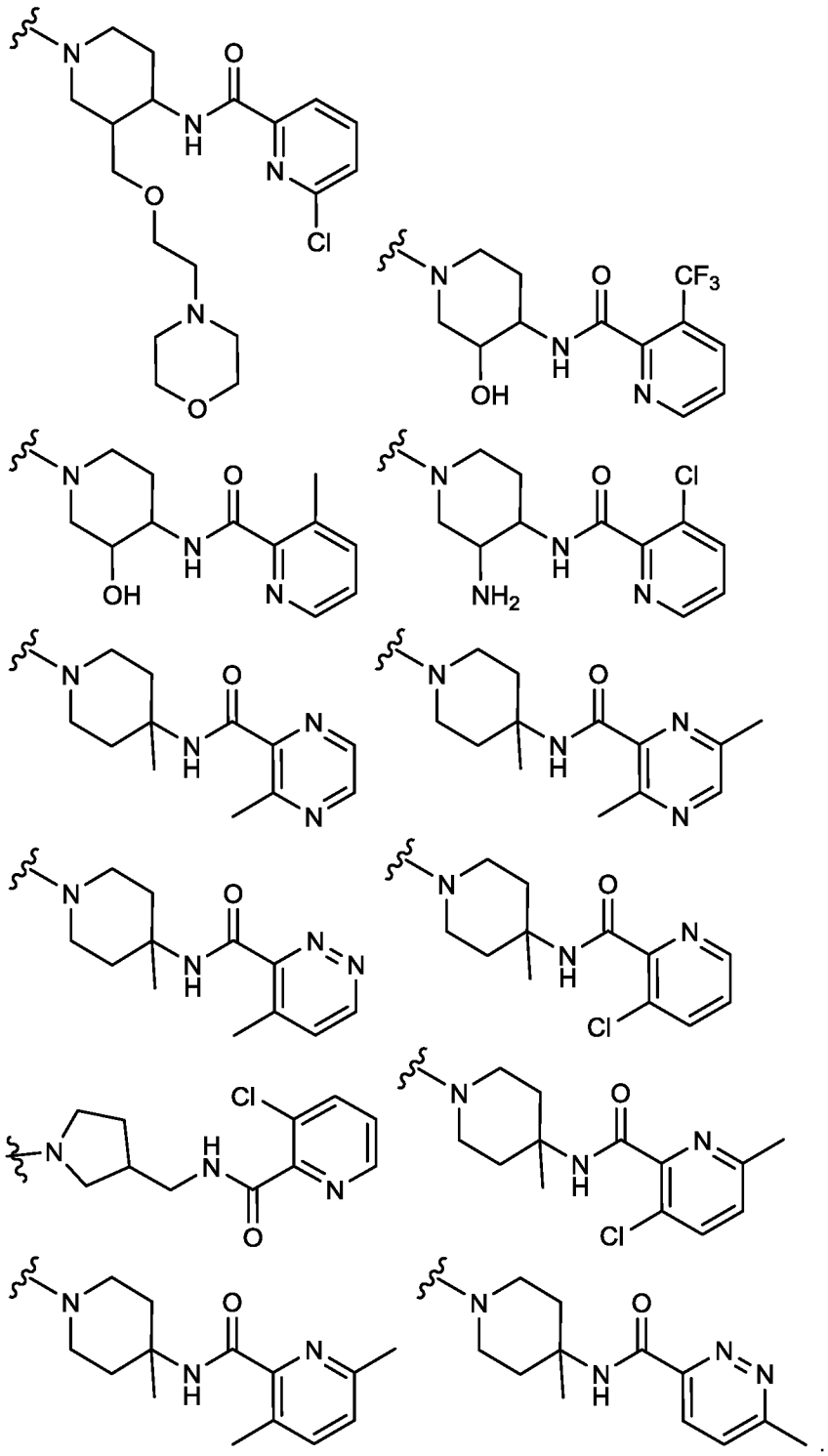






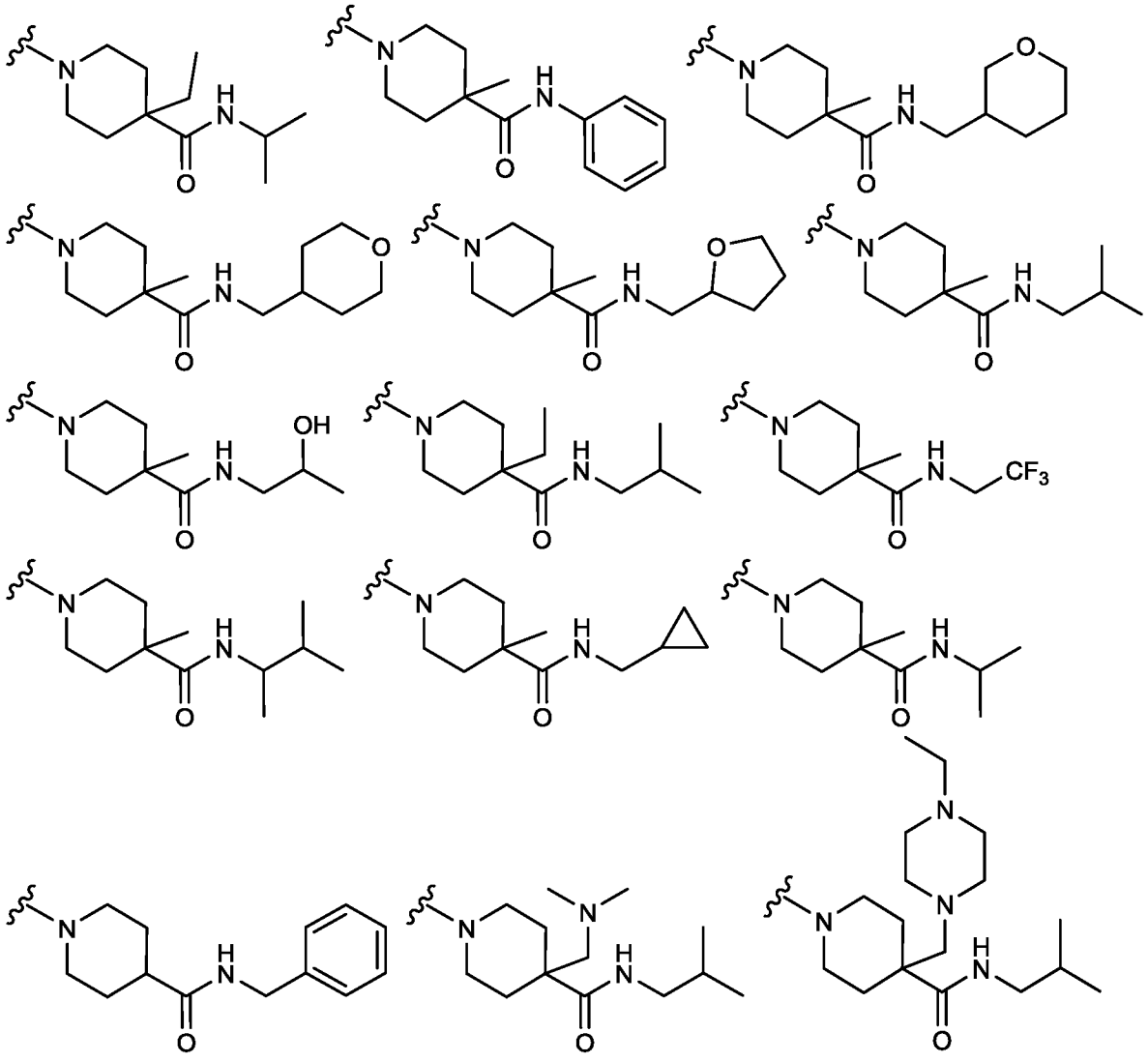


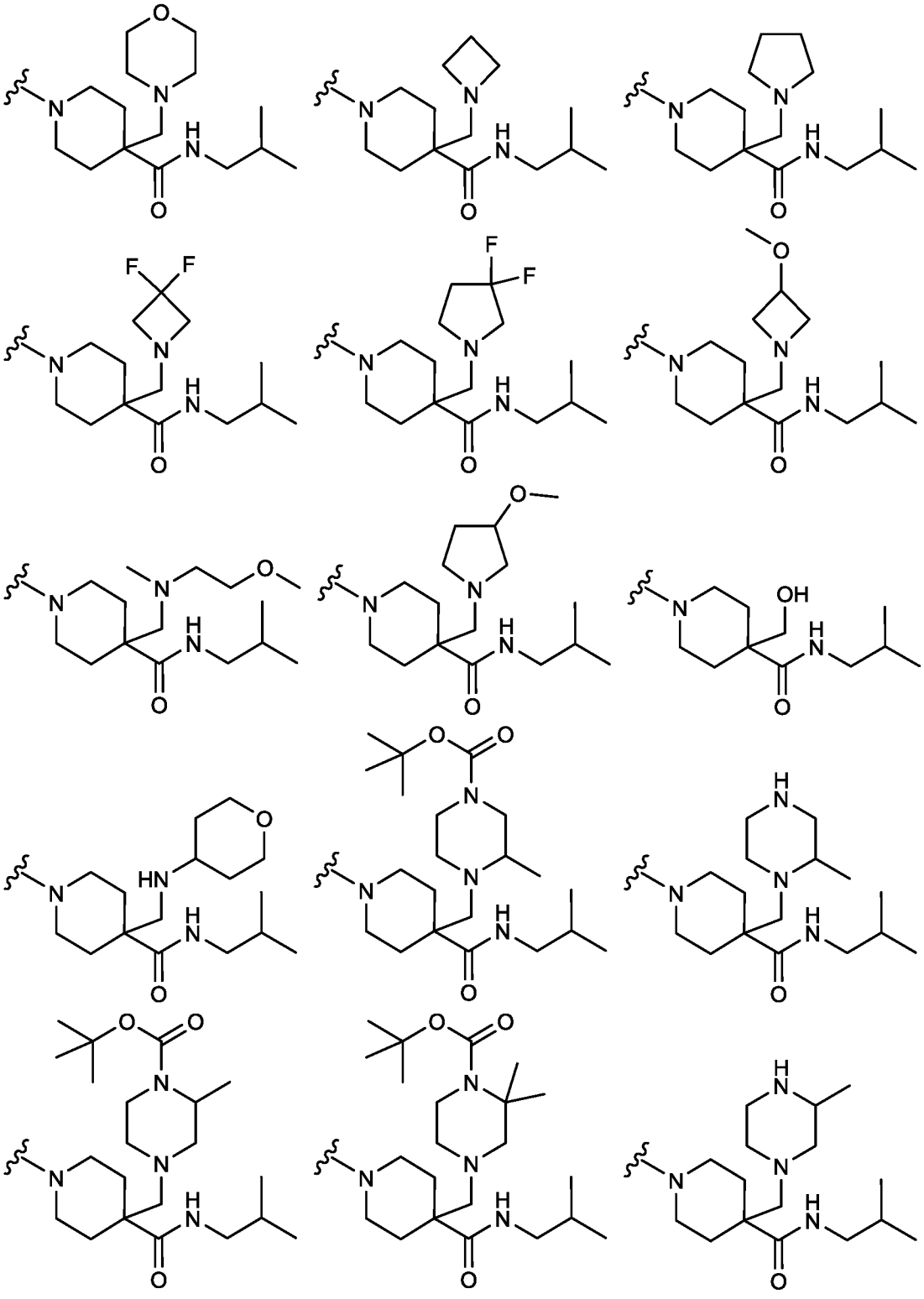


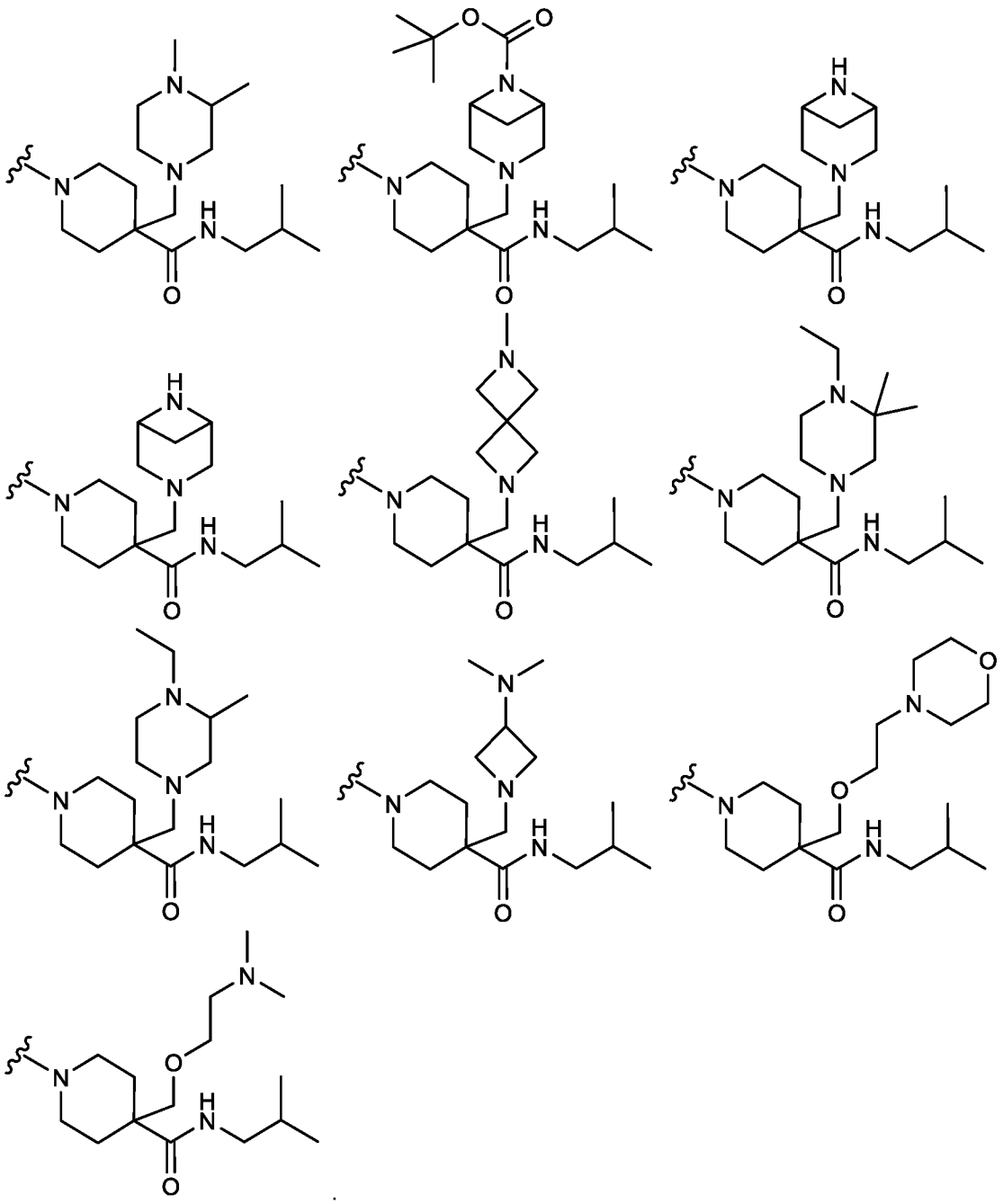


[00205] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл

(необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою $R^4R^5NC(=O)$-, де R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору) або гідроксиC1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гетCyc$^bCH_2$-, $R^cR^dNCH_2$-, або гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-, де гетCyc^b, R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гетCyc$^bCH_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце або 7-10-членне гетероспіроциклічне кільце, причому кожне кільце містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атома флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, і R'R''N-, де R' і R'' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою $R^cR^dNCH_2$-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають в себе структури:

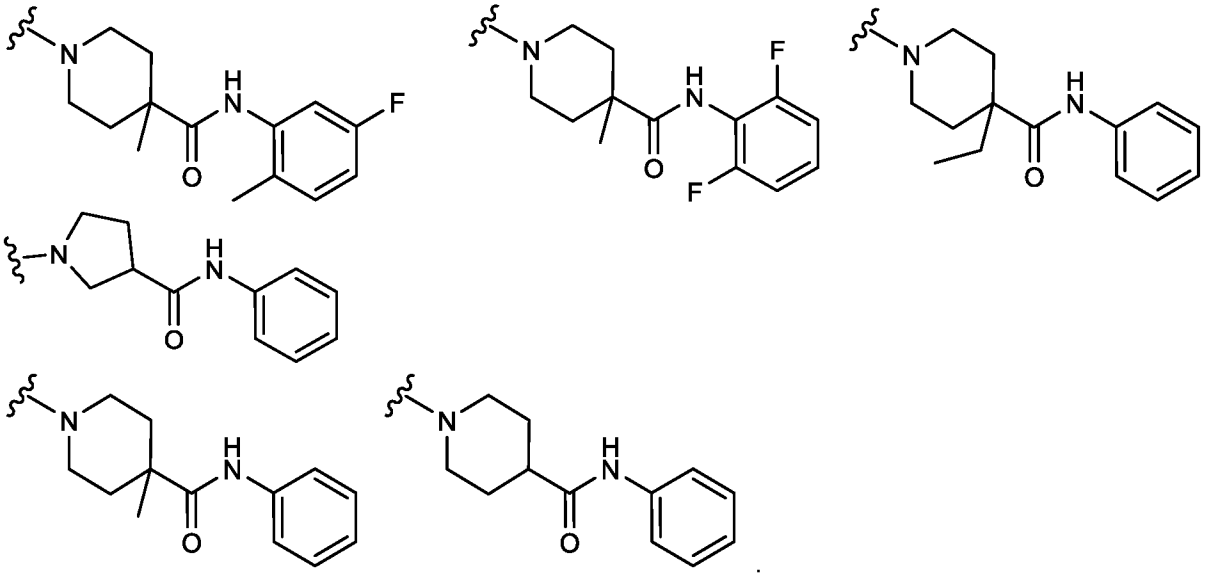






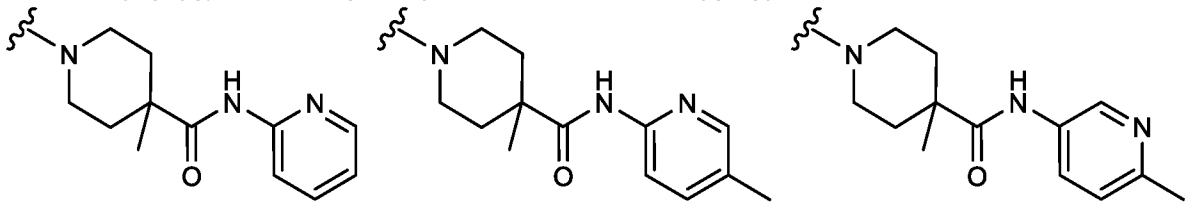
[00206] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетЦик^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетЦик^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетЦик^c, де гетЦик^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце,

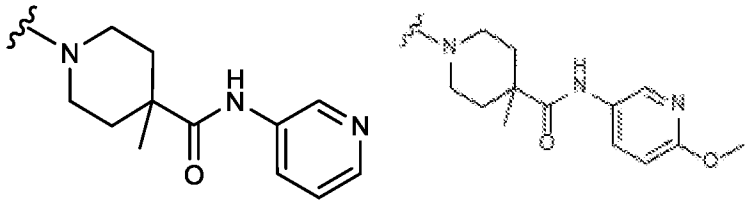
що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою $Ar^1NR^gC(=O)$-, де Ar^1 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 є незаміщеним або заміщеним одним або більше атомами галогену. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:



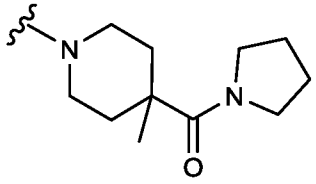
.

[00207] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, де гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^1 являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену і необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:





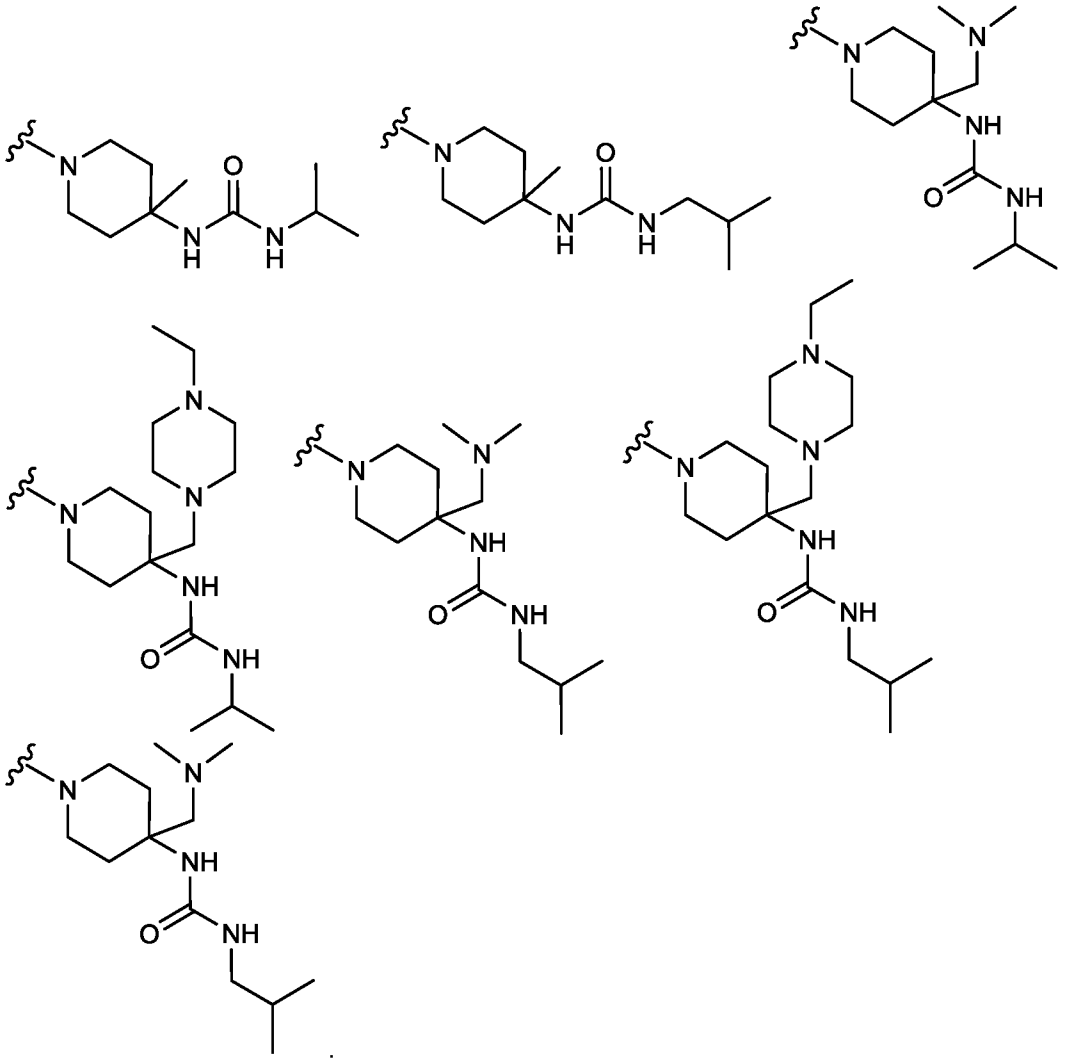
[00208] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетCyc^{5}C(=O)-, де гетCyc^5 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючим прикладом є структура:



.

[00209] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, де R^4, R^5 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^4 і R^5 незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті

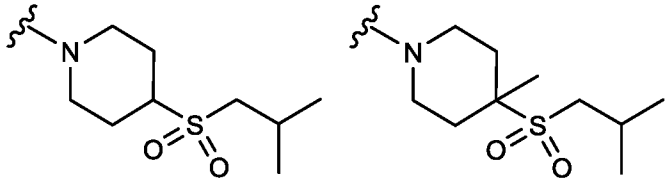
реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гетCyc^{b}CH$_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений C1-C6 алкілом (необов'язково заміщеним 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, R^b являє собою $R^cR^dNCH_2$-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:



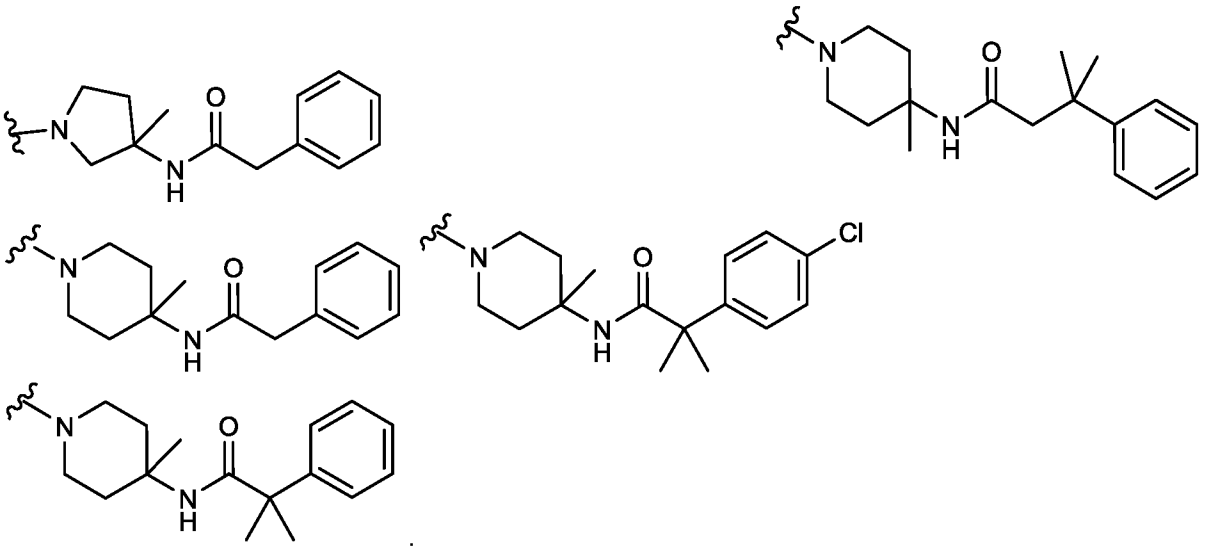
.

[00210] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (C1-C6 алкіл)SO$_2$-.

В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:

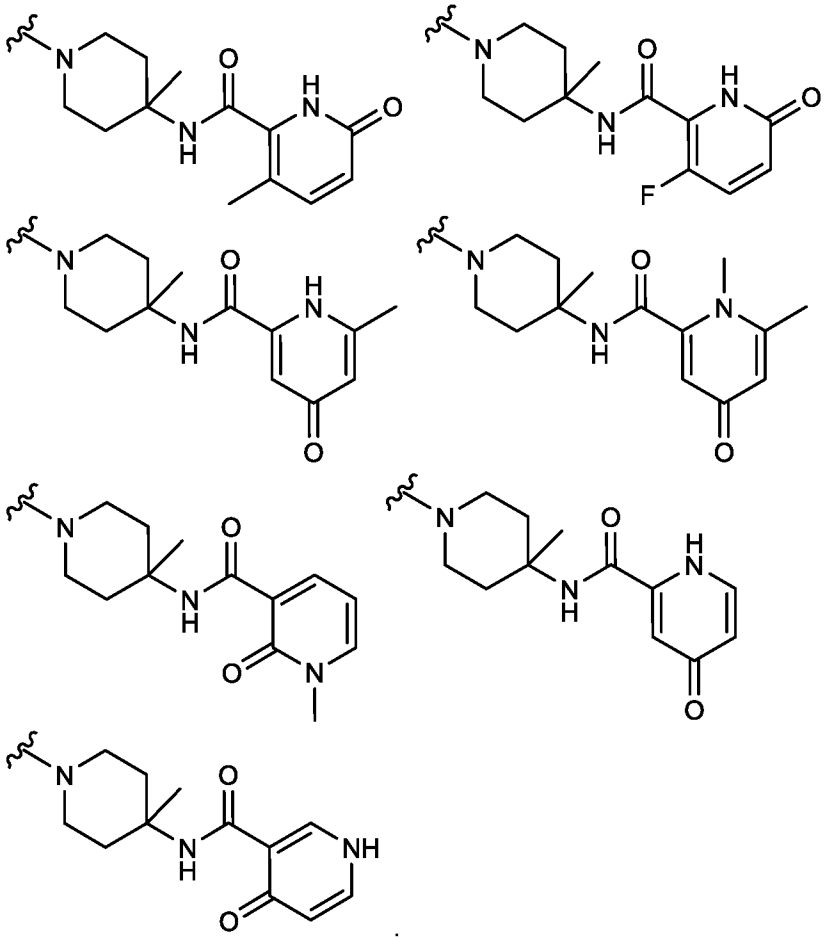


[00211] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^1(C1-C6алкіл)C(=O)NR^g-, де Ar^1 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 є незаміщеним або заміщеним одним або більше атомами галогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:



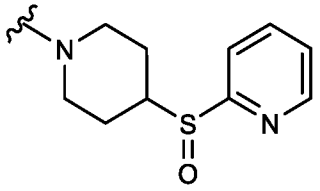
[00212] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або

R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH_2-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{4}C(=O)NR^g-, де гетAr^4 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл. Необмежуючі приклади включають структури:

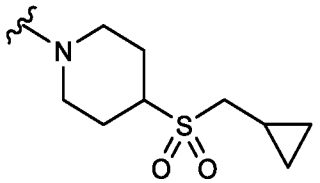


[00213] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл,

$R^mR^nNC(=O)C1$-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^2-S(=O)-, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероциклічне кільце. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 незаміщене. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:

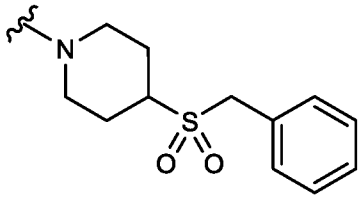


[00214] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)C1$-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (C3-C6 циклоалкіл)CH_2SO_2-. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:

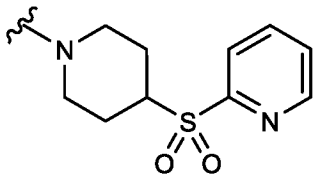


[00215] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)C1$-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^1(C1-C6

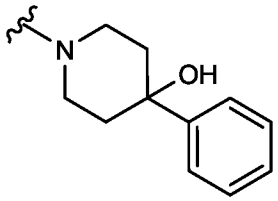
алкіл)SO_2-, де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 незаміщений. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:



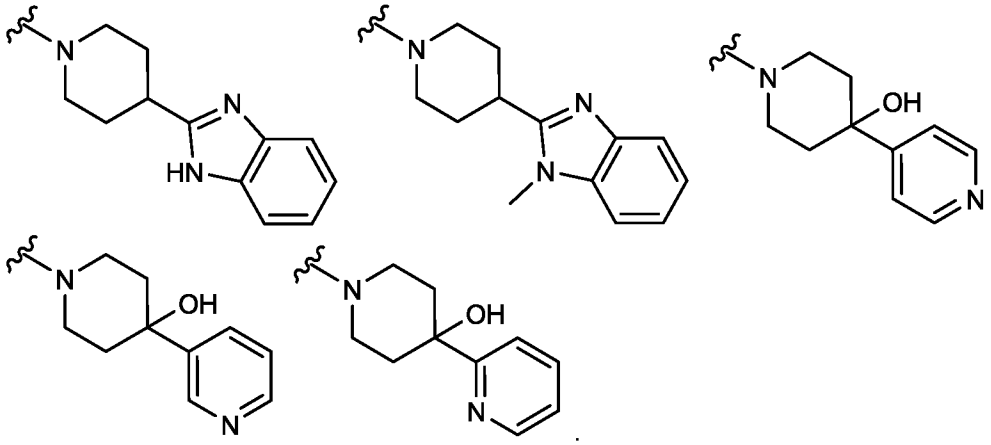
[00216] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^2SO_2-, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероциклічне кільце. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 незаміщене. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:



[00217] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^1, де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 незаміщений. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою OH. Необмежуючий приклад включає структуру:

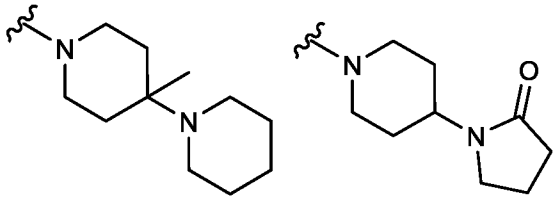


[00218] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^2, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 є незаміщеним або заміщеним C1-C6 алкілом (необов'язково заміщеним 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою OH. Необмежуючі приклади включають структури:

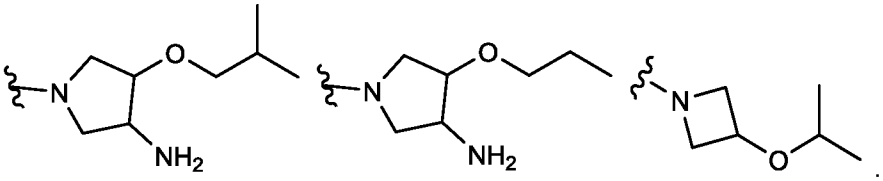


[00219] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-

С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетСус^c, де гетСус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетСус^5, де гетСус^5 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:

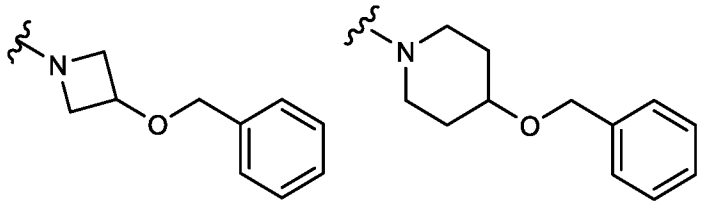


[00220] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетСус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетСус^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R''N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетСус^b(С1-С3 алкіл)OCH_2 -; гетСус^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=O)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1- С6 алкіл)С(=O)-, (С1-С6 алкіл)С(=O)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетСус^c, де гетСус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою С1-С6 алкокси. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H і R^d являє собою H. Необмежуючі приклади включають структури:

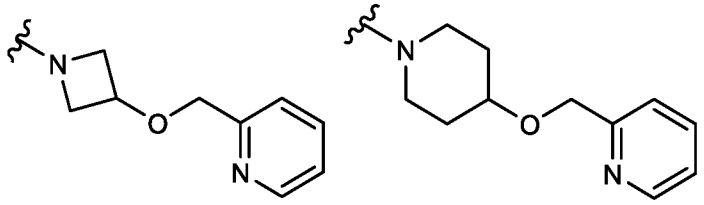


[00221] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетСус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетСус^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R''N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетСус^b(С1-С3 алкіл)OCH_2 -; гетСус^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=O)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1- С6 алкіл)С(=O)-, (С1-С6 алкіл)С(=O)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетСус^c, де гетСус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^1(С1-С6 алкіл)-

O-, де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 незаміщений. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:

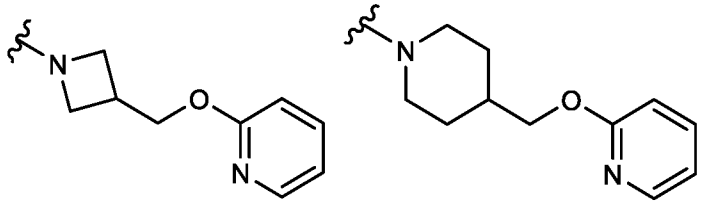


[00222] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN- або (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^2(C1-C6 алкіл)-O-, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероциклічне кільце. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 незаміщене. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:

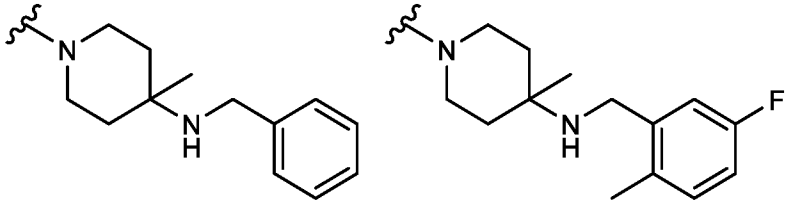


[00223] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^2-O-C1-C6 алкіл-, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероциклічне кільце. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 незаміщене.

В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:

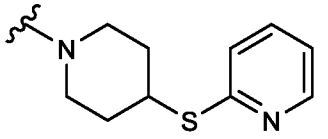


[00224] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^1(C1-C6алкіл)NR^g-, де Ar^1 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 є незаміщеним або заміщеним одним або більше атомами галогену. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^1 являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:

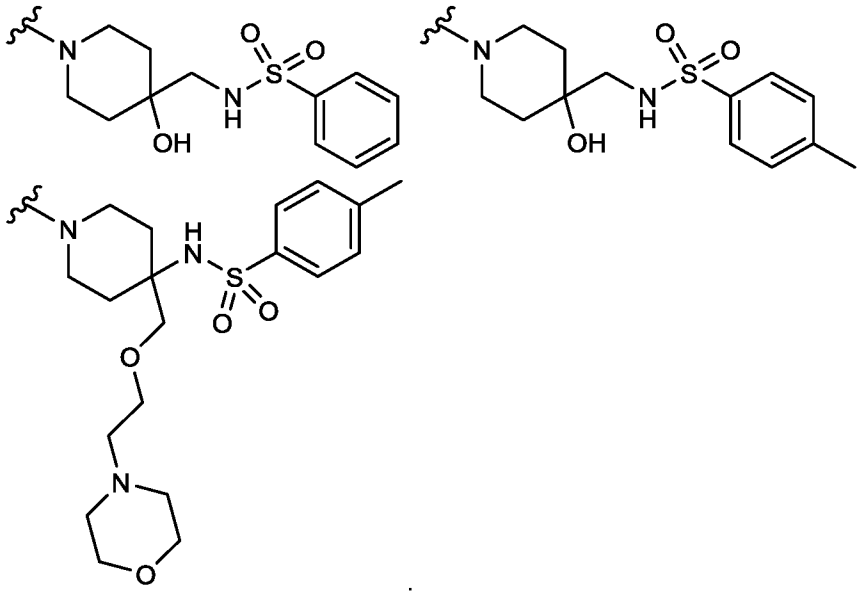


[00225] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^2-S-, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероциклічне кільце. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 незаміщене. В одному

варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. Необмежуючим прикладом є структура:

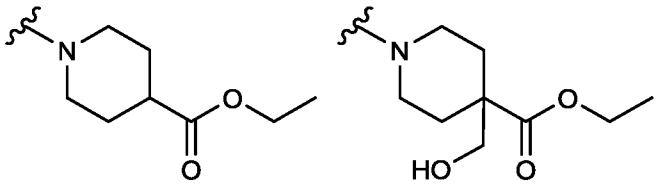


[00226] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, R^g являє собою H або C1-C6 алкіл і Ar^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, p дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, p дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, Ar^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6 циклоалкілу і R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, Ar^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними (необов'язково заміщені 1-3 атомами флуору) замісниками. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:

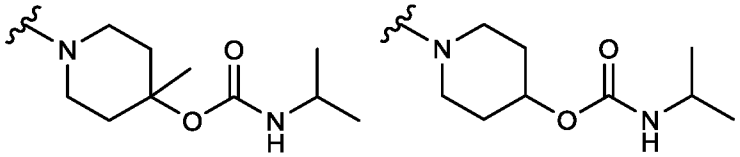


[00227] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору),

гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (а) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R''N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетЦик^b(С1-С3 алкіл)OCH_2 -; гетЦик^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1- С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетЦик^c, де гетЦик^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і Е являє собою (С1-С6 алкокси)С(=О)-. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою гідроксиС1-С6 алкіл. Необмежуючі приклади включають структури:

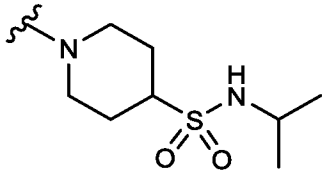


[00228] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (а) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R''N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетЦик^b(С1-С3 алкіл)OCH_2-; гетЦик^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1- С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетЦик^c, де гетЦик^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і Е являє собою (С1-С6 алкілNR^{g}C(=O)O-, де R^g являє собою Н або С1-С6 алкіл. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:



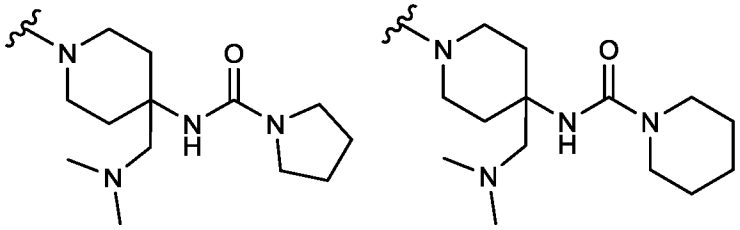
[00229] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (а) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або

R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH_2-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (C1-C6 алкіл)NR^gSO_2-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. Необмежуючим прикладом є структура:



.

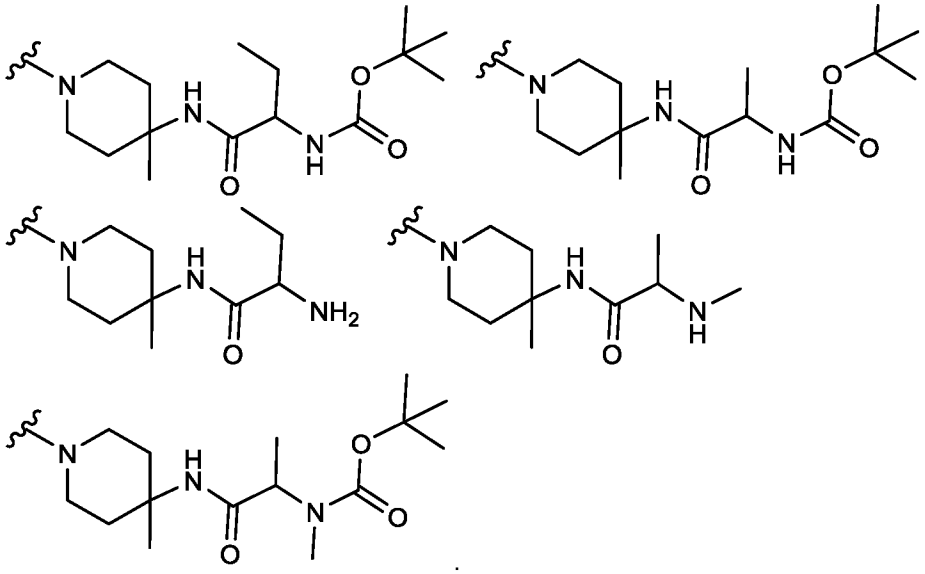
[00230] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH_2-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетCyc^{5}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6алкіл і гетCyc^5 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетCyc^5 являє собою 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^{c}R^{d}NCH_2-, де R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, R^c і R^d являють собою гідроген або C1-C6 алкіл. Необмежуючі приклади включають структури:



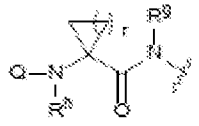
.

[00231] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками,

незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH_2-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Q-NR^h(C1-C3 алкіл)C(=O)NR^g-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:

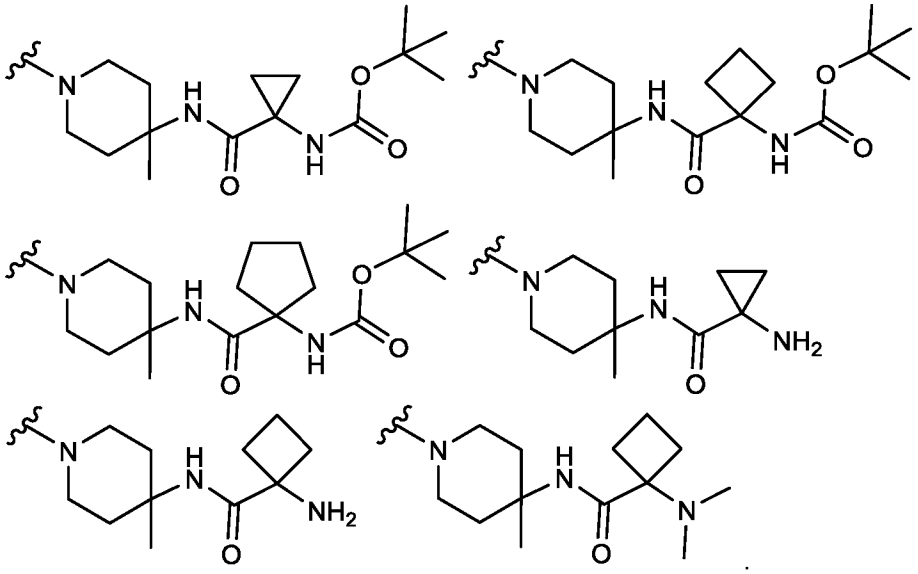


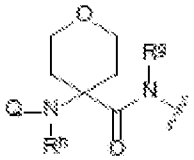
[00232] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH_2-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (pp)

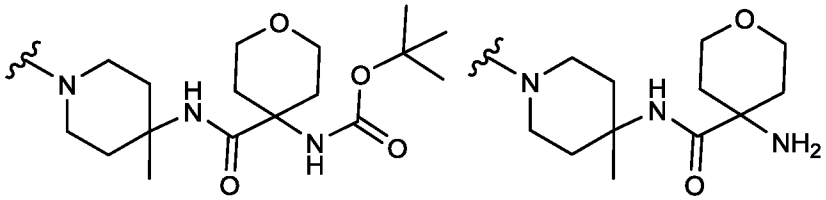


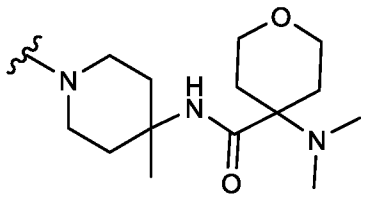
, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)- і r дорівнює 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі

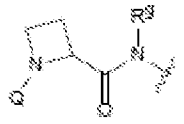
приклади включають структури:

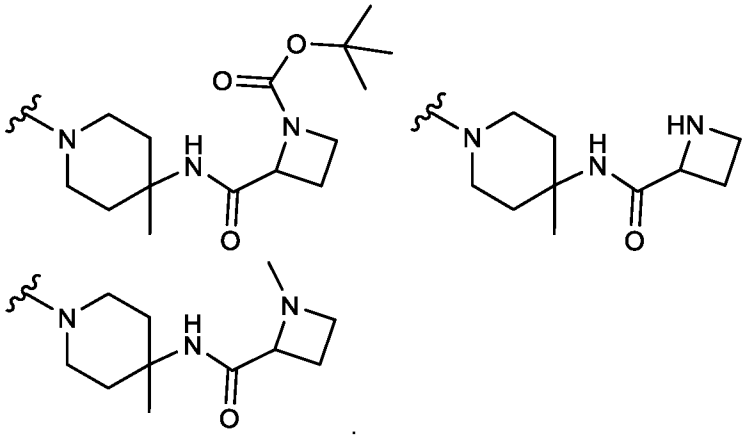


[00233] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою  , де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:



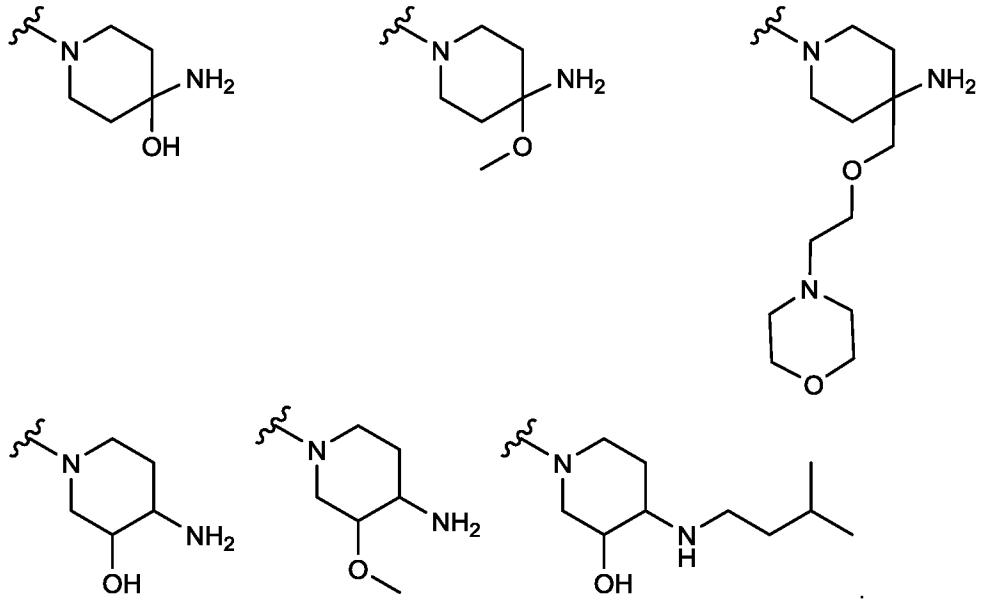


[00234] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою  , де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^a являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору). Необмежуючі приклади включають структури:



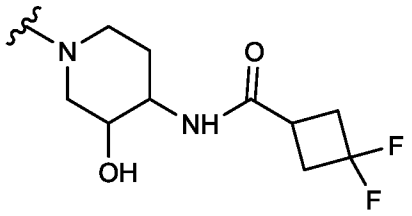
[00235] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл

(необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гідрокси, C1-C6 алкокси або гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2, де гетCyc^b, являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетCyc^b являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O. Необмежуючі приклади включають структури:

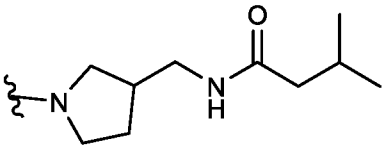


.

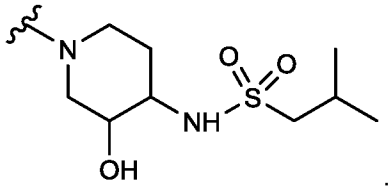
[00236] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N-N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (C3-C6 циклоалкіл)C(=O)NR^g-, де циклоалкіл є необов'язково і незалежно заміщеним одним або більше атомами галогену. Необмежуючий приклад включає структуру:



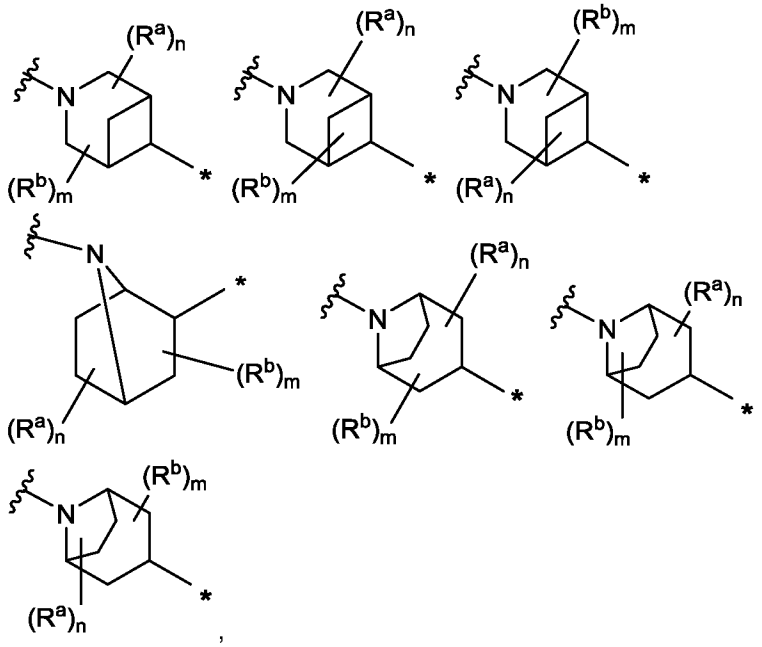
[00237] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N-N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (C1-C6 алкіл)C(=O)NR^gCH_2-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл. Необмежуючий приклад включає структуру:



[00238] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N-N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою (C1-C6 алкіл)SO_2NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл. Необмежуючий приклад включає структуру:



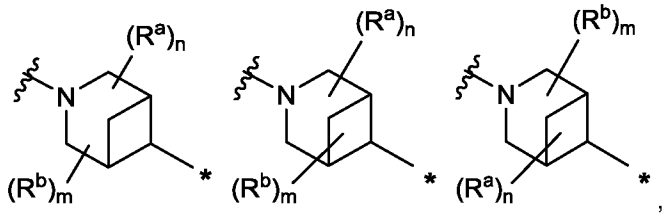
[00239] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. Фраза «містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген», в контексті даного документа, коли кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, означає, що вказаний кільцевий атом нітрогену являє собою атом нітрогену, зображений в кільці D формули I. Необмежуючі приклади включають наступні кільця



,

[00240] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1.

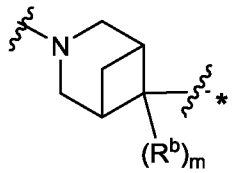
[00241] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. Необмежуючі приклади включають структури:



,

[00242] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою H.

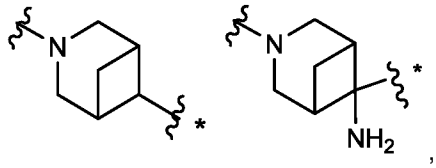
[00243] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену, що має структуру



,

[00244] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^b і m являють собою, як визначено

для формули I. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою H. Необмежуючі приклади включають структури:

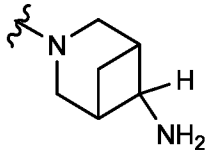


,

[00245] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання до группи E.

[00246] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену, і E вибраний з (a) гідрогену, (b) гідрокси, (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси, (h) гетAr^2O-, (j) гетAr^2NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, і (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, де Ar^1, гетAr^2, R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I.

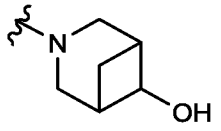
[00247] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену, R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N-N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гідроген. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C(=O)-. Необмежуючий приклад включає структуру:



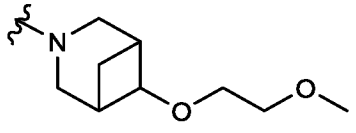
.

[00248] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену, R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл

(необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1-С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетЦус^c, де гетЦус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і Е являє собою гідрокси. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:

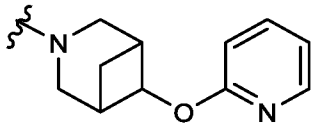
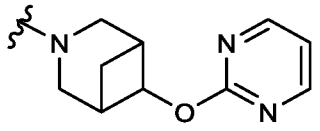


[00249] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (а) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦус^b, гетAr^a, С1-С6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R''N)С1-С6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетЦус^b(С1-С3 алкіл)OCH_2 -; гетЦус^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1- С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетЦус^c, де гетЦус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і Е являє собою (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкокси. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:

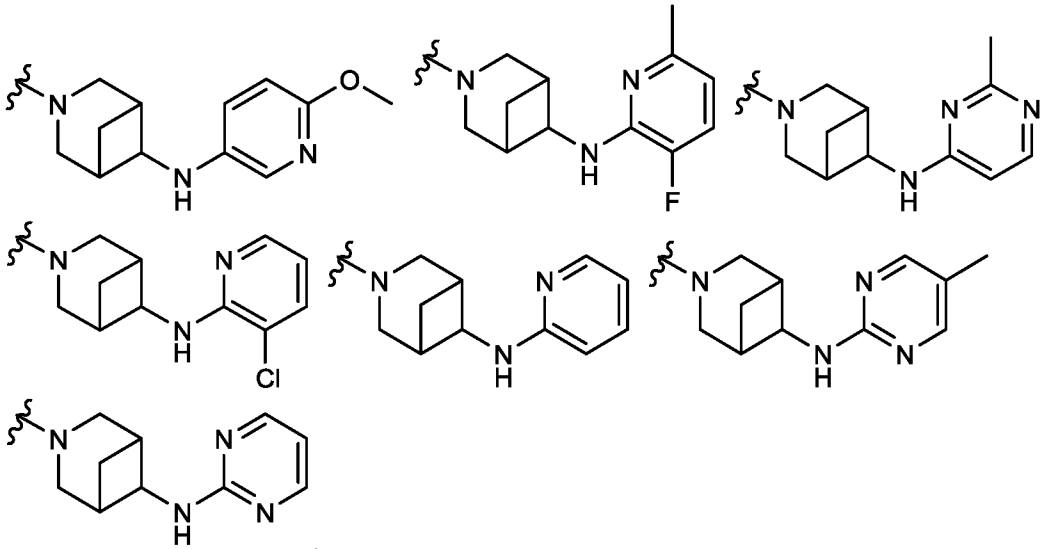


[00250] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (а) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦус^b, гетAr^a, С1-С6 алкокси- або R'R''N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де R' і R'' кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R''N)С1-С6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R'' незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетЦус^b(С1-С3 алкіл)OCH_2-; гетЦус^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1-С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетЦус^c, де гетЦус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і Е являє собою гетAr^2O-, де гетAr^2

являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену, і є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками незалежно вибраними з C1-C6 алкокси і галогену. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 незаміщене. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:

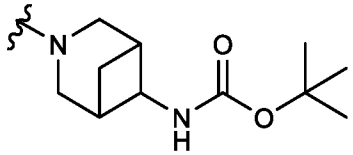



[00251] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$ -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{2}NH-, де гетAr^2 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену і є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкокси, галогену і C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають структури:



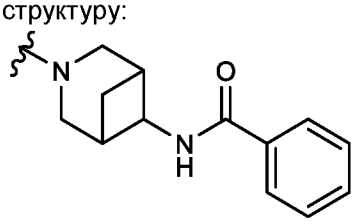
[00252] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору),

гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і ОН, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R"N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетЦик^b(С1-С3 алкіл)OCH_2-; гетЦик^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1-С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетЦик^c, де гетЦик^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою $R^3C(=O)NR^g$-, де R^3 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:



.

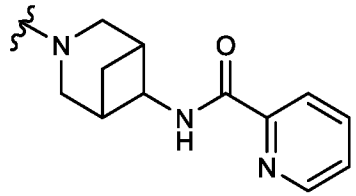
[00253] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і ОН, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R"N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетЦик^b(С1-С3 алкіл)OCH_2 -; гетЦик^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1- С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетЦик^c, де гетЦик^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою $Ar^1C(=O)NH$-, де Ar^1 являє собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 незаміщений. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:



.

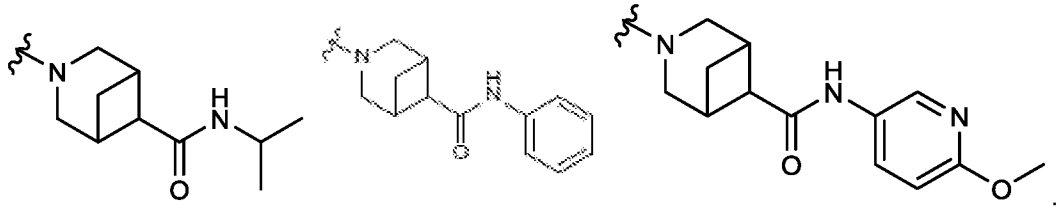
[00254] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетЦик^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками,

незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{2}C(=O)NR'-, де гетAr^2 і R' являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 незаміщене. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:



.

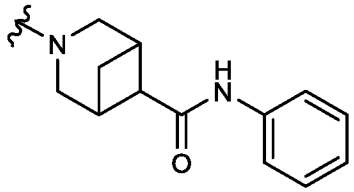
[00255] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою R^{4}R^{5}NC(=O)-, де R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючі приклади включають в себе структури:



.

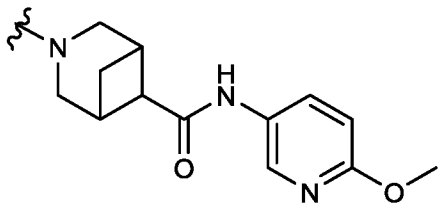
[00256] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-

C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою Ar^{1}NR^{g}C(=O)-, де Ar^1 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, Ar^1 є заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN і C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору). В одному варіанті реалізації, Ar^1 незаміщений. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:



.

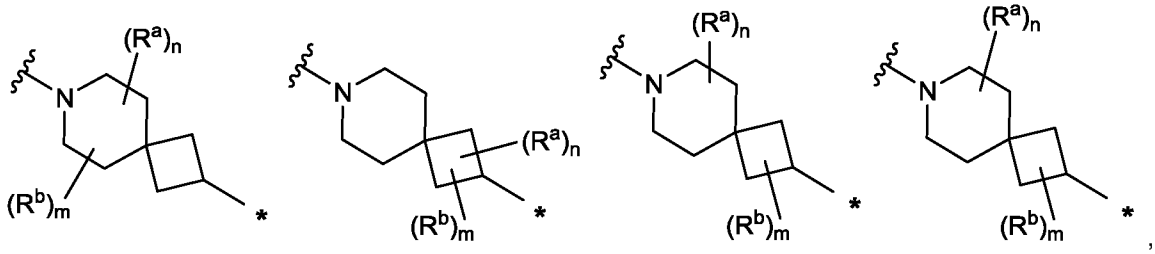
[00257] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену; R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, або (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; гетCyc^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гетAr^{2}NR^{g}C(=O)-, де гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, гетAr^2 являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену і є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену і C1-C6 алкокси. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичене 7-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0. Необмежуючий приклад включає структуру:



.

[00258] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичену 7-11-членну гетероспіроциклічну систему, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену, R^a кожен незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами

флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетСус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетСус^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R"N)С1-С6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетСус^b(С1-С3 алкіл)OCH_2-; гетСус^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1-С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетСус^c, де гетСус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1. Фраза «містить один кільцевий гетероатом, який являє собою нітроген», в контексті даного документа, коли кільце D являє собою насичене 7-11-членну гетероспіроциклічну систему, означає, що вказаний кільцевий атом нітрогену являє собою атом нітрогену, зображений в кільці D формули I . В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичену 9-членну гетероспіроциклічну систему, яка містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою 7-азаспіро[3,5]нонанільне кільце, наприклад, 7-азаспіро[3,5]нонан-2-ільне кільце. Необмежуючі приклади включають структури:

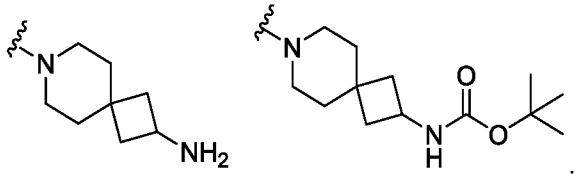


,

[00259] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1 або 2 і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0.

[00260] В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою насичену 7-11-членну гетероспіроциклічну систему, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену, R^a кожен незалежно являє собою С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиС1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетСус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкіл)-С(=О)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетСус^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- або R'R"N- або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де R' і R" кожен незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, (i) (R'R"N)С1-С6алкокси(CH_2)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R' і R" незалежно являє собою гідроген або С1-С6 алкіл, або (j) гетСус^b(С1-С3 алкіл)OCH_2 -; гетСус^b являє собою, як визначено для формули I; R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл; R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гідроксиС1-С6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиС1- С6 алкіл)С(=О)-, (С1-С6 алкіл)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкіл- або гетСус^c, де гетСус^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене С1-С6 алкілом; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; m дорівнює 0 або 1; і E являє собою гідроген. В одному варіанті реалізації, кільце D являє собою 7-азаспіро[3,5]нонанільне кільце, наприклад, 7-азаспіро[3,5]нонан-2-ільне кільце. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою гідроген або С1-С6

алкіл і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C(=O)-. Необмежуючі приклади включають структури:



[00261] В одному варіанті реалізації, формула I включає сполуки формули I-A, де:

[00262] X^1, X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH, CF або N, де нуль, один або два з X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою N;

[00263] A являє собою H, CN, Cl, метил, етил або циклопропіл;

[00264] B являє собою

[00265] (a) гідроген,

[00266] (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00267] (c) гідрокси-C2-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[00268] (d) дигідрокси-C3-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[00269] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00270] (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіла, (C1-C6 алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00271] (g) гетAr^{1}C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними групами;

[00272] (h) (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-,

[00273] (i) (гетCyc^a) C1-C3 алкіл-,

[00274] (j) гетCyc^a;

[00275] (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкіла;

[00276] (l) (R^1R^2N)C(=O)-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкіла, або

[00277] (m) гетCyc^{a}C(=O)C1-C6 алкіл-;

[00278] гетCyc^a- являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6-алкіла-, галогена, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо або (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00279] Кільце D являє собою насичене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену.

[00280] кожен R^a незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкіл або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл;

[00281] R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6алкіл, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 -алкокси, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R"N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R"N- і OH, де кожен R' і R" незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R ', і R' 'незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-, (k) гетCyc^{b}C(=O)NH- або (l) гетAr^{a}C(=O)NH-;

[00282] гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце або 7-10-членне гетероспіроциклічне кільце, причому кожне кільце містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, атома флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, C1-C6 алкокси і R'R"N-, де R' і R' ' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[00283] гетAr^a являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, причому гетAr^a необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору);

[00284] R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[00285] R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом;

[00286] n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

[00287] m дорівнює 0 або 1;

[00288] E являє собою

[00289] (a) гідроген,

[00290] (b) гідрокси,

[00291] (c) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00292] (d) Ar^1C1-C6 алкіл, причому вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00293] (e) гетAr^2C1-C6 алкіл-,

[00294] (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

[00295] (g) Ar^1O-,

[00296] (h) гетAr^2O-,

[00297] (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00298] (j) гетAr^2NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00299] (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00300] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00301] (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00302] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[00303] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00304] (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00305] (r) гетCyc$^5C(=O)$-,

[00306] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00307] (t) (C1-C6 алкіл)SO_2-;

[00308] (u) Ar^1(C1-C6 алкіл)$C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00309] (v) гет$Ar^4C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00310] (w) гетAr^2-S(=O)-,

[00311] (x) (C3-C6 циклоалкіл)CH_2SO_2-,

[00312] (y) Ar^1(C1-C6 алкіл)SO_2-,

[00313] (z) гетAr^2SO_2-,

[00314] (aa) Ar^1,

[00315] (bb) гетAr^2,

[00316] (cc) гетCyc^5,

[00317] (dd) C1-C6 алкокси,

[00318] (ee) Ar^1(C1-C6 алкіл)-O-,

[00319] (ff) гетAr^2(C1-C6 алкіл)-O-,

[00320] (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкіл-,

[00321] (hh) Ar^1(C1-C6 алкіл)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або

[00322] (ii) гетAr^2-S-,

[00323] (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

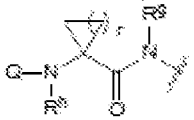
[00324] (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

[00325] (ll) (C1-C6 алкіл)$NR^gC(=O)O$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

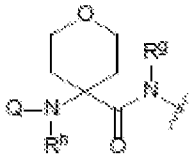
[00326] (mm) (C1-C6 алкіл)NR^gSO_2-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

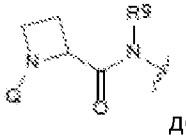
[00327] (nn) гетCyc$^5C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00328] (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкіл)$C(=O)NR^g$-, де Rg і Rh незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-,



[00329] (pp) де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-, і r дорівнює 1, 2, 3 або 4,

[00330] (qq)  де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-,

[00331] (rr)  де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-, або

[00332] (ss) R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл,

[00333] (tt) (C3-C6 циклоалкіл)C(=O)NR^g-, де циклоалкіл необов'язково і незалежно заміщений одним або більше атомами галогена,

[00334] (uu) (C1-C6 алкіл)C(=O)NR^gCH_2-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або

[00335] (vv) C1-C6 алкіл)SO_2NR^g -, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл;

[00336] Ar^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6 циклоалкілу, гідроксиC1-C6 алкілу, (C1-C6 алкіл)SO_2-, R^eR^fN- і (R^eR^fN)C1-C6 алкілу, де кожен R^e і R^f незалежно являє собою H або C1-C6 алкіл;

[00337] гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, або 9-10-членний біциклічний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену, де гетAr^2 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибранними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1- C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і гідроксиC1-C6 алкокси-;

[00338] гетCyc^5 являє собою 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, де вказане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкокси і оксо;

[00339] R^3 являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6алкіл-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкіл, (C3-C6 циклоалкіл)CH^2-, (C3-C6 циклоалкіл)O-, (C3-C6 циклоалкіл)CH_2O-, гетCyc^7O-, Ph-O-, або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; де кожна із зазначених C3-C6 циклоалкільних груп необов'язково заміщена C1-C6 алкілом (необов'язково заміщеним 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси, OH або R'R''N-, де R' і R' ' незалежно являєть собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[00340] R^4 являє собою H або C1-C6 алкіл;

[00341] R^5 являє собою Ar^2, гетAr^3, Ar^2CH_2-, гетCyc^6-CH_2-, гідроксиC1-C6 алкіл, (C3-C6 циклоалкіл)CH_2- або C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору;

[00342] Ar^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6 циклоалкілу і R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, або Ar^2 являє собою феніл, конденсований з 6-членним гетероциклічним кільцем, що містить кільцевий атом нітрогену, і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом;

[00343] гетAr^3 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного з 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору);

[00344] гетAr^4 являє собою піридин-4 (1H)-оніл або піридин-2(1H)-оніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкілу і галогену;

[00345] гетCyc^6 являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S; і

[00346] гетСус^7 являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S.

[00347] В одному варіанті реалізації формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH.

[00348] В одному варіанті реалізації формули I-A, A являє собою CN.

[00349] В одному варіанті реалізації формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і A являє собою CN.

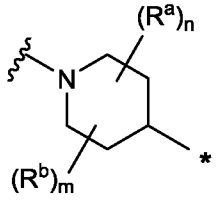
[00350] В одному варіанті реалізації, формули I-A B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації формули I-A, B являє собою C1-C6-алкіл або гідроксиC2-C6 алкіл.

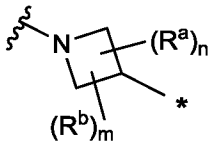
[00351] В одному варіанті реалізації, формули I-A X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл або гідроксиC2-C6 алкіл.

[00352] В одному варіанті реалізації, формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл.

[00353] В одному варіанті реалізації формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл.

[00354] В одному варіанті реалізації формули I-A, кільце D являє собою:

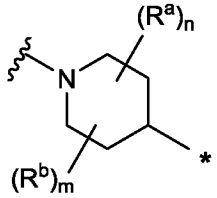


або


,

[00355] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гідрокси або R^cR^dN-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген або C1-C6 алкіл.

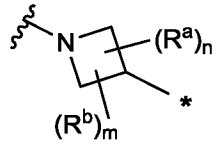
[00356] В одному варіанті реалізації формули I-A, кільце D являє собою:



,

[00357] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гідрокси або R^cR^dN-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген або C1-C6 алкіл.

[00358] В одному варіанті реалізації формули I-A, кільце D являє собою:



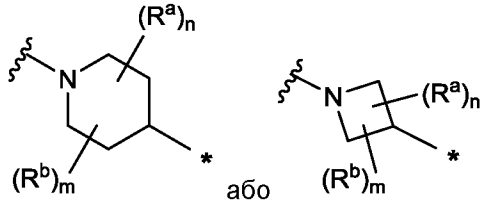
,

[00359] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як

визначено для формули I-A. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою гідрокси або R^cR^dN-, де R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл і R^d являє собою гідроген або C1-C6 алкіл.

[00360] В одному варіанті реалізації формули I-A, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

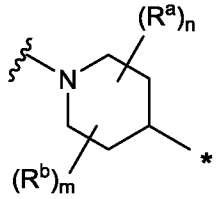
[00361] В одному варіанті реалізації, формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиC2-C6 алкіл необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою:



,

[00362] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

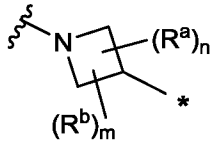
[00363] В одному варіанті реалізації, формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиC2-C6 алкіл необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою:



,

[00364] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

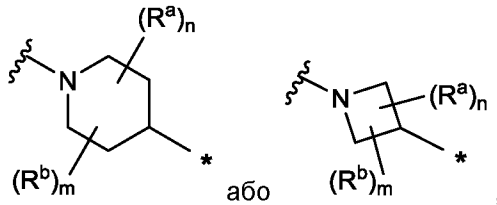
[00365] В одному варіанті реалізації, формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиC2-C6 алкіл необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою:



,

[00366] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

[00367] В одному варіанті реалізації, формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і кільце D являє собою

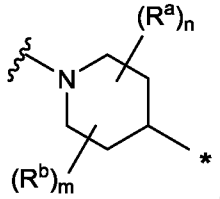


,

[00368] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і

X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

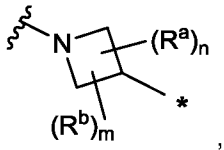
[00369] В одному варіанті реалізації, формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і кільце D являє собою



,

[00370] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

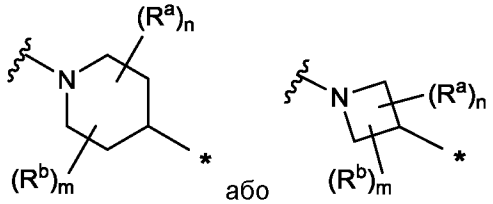
[00371] В одному варіанті реалізації, формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і кільце D являє собою



,

[00372] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

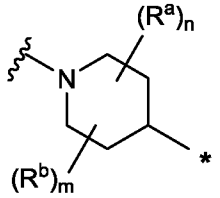
[00373] В одному варіанті реалізації формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою піперидин-4-ільне кільце, що має структуру:



або

[00374] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

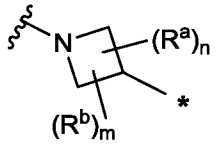
[00375] В одному варіанті реалізації формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою піперидин-4-ільне кільце, що має структуру:



,

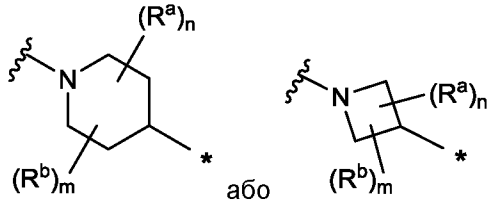
[00376] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

[00377] В одному варіанті реалізації формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою піперидин-4-ільне кільце, що має структуру:



[00378] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A.

[00379] В одному варіанті реалізації, формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиС2-С6 алкіл необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою піперидин-4-ільне кільце, що має структуру:

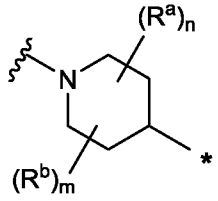


або

,

[00380] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

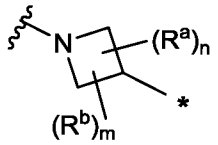
[00381] В одному варіанті реалізації, формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиС2-С6 алкіл необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою піперидин-4-ільне кільце, що має структуру:



,

[00382] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

[00383] В одному варіанті реалізації, формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиС2-С6 алкіл необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою піперидин-4-ільне кільце, що має структуру:



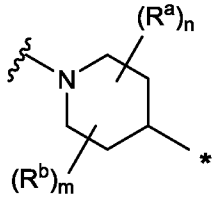
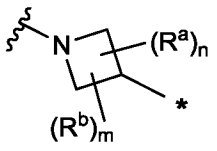
,

[00384] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

[00385] В одному варіанті реалізації формули I-A, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g$ $(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для

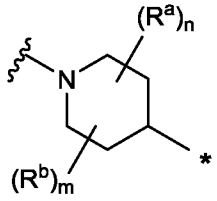
формули I-A.

[00386] В одному варіанті реалізації, формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; кільце D являє собою


або

,

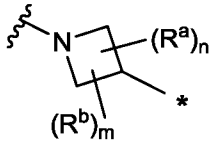
[00387] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

[00388] В одному варіанті реалізації, формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; кільце D являє собою


,

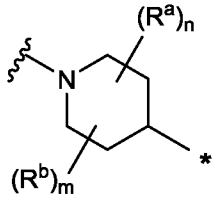
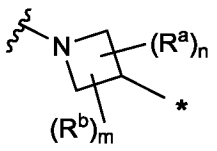
[00389] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

[00390] В одному варіанті реалізації, формули I-A; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; кільце D являє собою


,

[00391] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

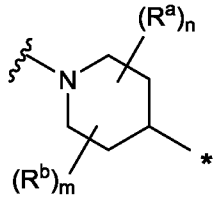
[00392] В одному варіанті реалізації формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; кільце D являє собою


або

,

[00393] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний

фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

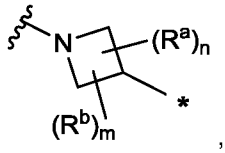
[00394] В одному варіанті реалізації формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; кільце D являє собою



,

[00395] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

[00396] В одному варіанті реалізації формули I-A, X^1 являє собою N; X^2, X3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; кільце D являє собою



,

[00397] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-A.

[00398] В одному варіанті реалізації, формула I включає сполуки формули I-B, де:

[00399] X^1, X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH, CF або N, де нуль, один або два з X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою N;

[00400] A являє собою H, CN, Cl, метил, етил або циклопропіл;

[00401] B являє собою

[00402] (a) гідроген,

[00403] (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00404] (c) гідрокси-C2-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[00405] (d) дигідрокси-C3-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[00406] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00407] (f) (R^{1}R^{2}N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіла, і (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00408] (g) гетAr^{1}C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними групами;

[00409] (h) (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-,

[00410] (i) (гетCyc^a) C1-C3 алкіл-, або

[00411] (j) гетCyc^a;

[00412] гетCyc^a- являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і гідроксиC1-C6-алкіла-.

[00413] Кільце D являє собою насичене 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену;

[00414] кожен R^a незалежно являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3

атомами флуору) або гідроксиС1-С6 алкіл;

[00415] R^b являє собою гідрокси, циклопропіл або R^cR^dN-, де R^c являє собою гідроген або С1-С6 алкіл і R^d являє собою гідроген, С1-С6 алкіл або (С1-С6 алкокси)С(=О)-;

[00416] n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

[00417] m дорівнює 0 або 1;

[00418] Е являє собою

[00419] (a) гідроген,

[00420] (b) гідрокси,

[00421] (f) (С1-С6 алкокси)С1-С6алкокси-,

[00422] (h) гетАr^{2}О-,

[00423] (j) гетАr^{2}NR^g-, де R^g являє собою Н або С1-С6 алкіл,

[00424] (n) R^4R^5NC(=O)-,

[00425] (o) Ar^{1}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою Н або С1-С6 алкіл, або

[00426] (p) гетАr^{2}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою Н або С1-С6 алкіл;

[00427] Ar^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С3-С6 циклоалкілу і R^eR^fN-, де R^e і R^f незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл;

[00428] гетАr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, або 9-10-членний біциклічний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену, де гетАr^2 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибранними з групи, що складається з галогену, CN, С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору);

[00429] R^4 являє собою Н або С1-С6 алкіл;

[00430] R^5 являє собою Ar^2, гетАr^3 або С1-С6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору;

[00431] Ar^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), С3-С6 циклоалкілу і R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою Н або С1-С6 алкіл; і

[00432] гетАr^3 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену, CN, С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного з 1-3 атомами флуору), С1-С6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору).

[00433] В одному варіанті реалізації формули I-B, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH.

[00434] В одному варіанті реалізації формули I-B, А являє собою CN.

[00435] В одному варіанті реалізації формули I-B, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і А являє собою CN.

[00436] В одному варіанті реалізації формули I-B, В являє собою С1-С6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиС2-С6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений С3-С6-циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації формули I-B, В являє собою С1-С6 алкіл або гідроксиС2-С6 алкіл.

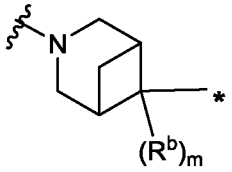
[00437] В одному варіанті реалізації, формули I-B X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; А являє собою CN; і В являє собою С1-С6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиС2-С6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, В являє собою С1-С6 алкіл або гідроксиС2-С6 алкіл.

[00438] В одному варіанті реалізації, формули I-B; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; А являє собою CN; і В являє собою С1-С6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, В являє собою С1-С6 алкіл.

[00439] В одному варіанті реалізації формули I-B; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; А являє собою CN; і гідроксиС2-С6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, В

являє собою гідроксиС2-С6 алкіл.

[00440] В одному варіанті реалізації формули I-B, кільце D являє собою

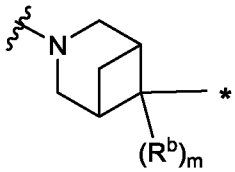


,

[00441] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^b і m являють собою, як визначено для формули I-B. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 або 1, і m дорівнює 0 або 1. В одному варіанті реалізації, n дорівнює 0 і m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою H.

[00442] В одному варіанті реалізації формули I-B, E являє собою$R^4R^5NC(=O)$-, де R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I-B.

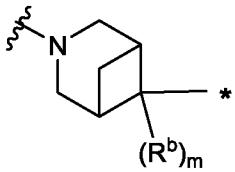
[00443] В одному варіанті реалізації, формули I-B X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиС2-С6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою



,

[00444] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^b і m являють собою, як визначено для формули I-B. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою H.

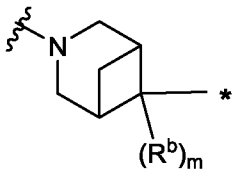
[00445] В одному варіанті реалізації, формули I-B, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиС2-С6 алкіл необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем; кільце D являє собою:



,

[00446] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E, і R^a, n, R^b і m являють собою, як визначено для формули I-A; і E являє собою (n) $R^4R^5NC(=O)$-, де R^4 і R^5 являють собою, як визначено формулою I-B.

[00447] В одному варіанті реалізації, формули I-B, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або гідроксиС2-С6 алкіл необов'язково заміщений С3-С6 циклоалкіліденовим кільцем; кільце D являє собою:

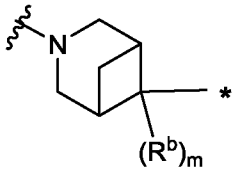


,

[00448] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E; E являє собою (h) гетАр^{2}O-, (j) гетАр^{2}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (o) Ar^{1}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (p) гетАр^{2}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; і R^b і m являють

собою, як визначено для формули I-B. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою H.

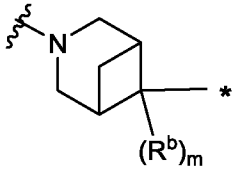
[00449] В одному варіанті реалізації, формули I-B; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; кільце D являє собою



,

[00450] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E; E являє собою (h) гетAr^{2}O-, (j) гетAr^{2}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (o) Ar^{1}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (p) гетAr^{2}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; і R^b і m являють собою, як визначено для формули I-B. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою H.

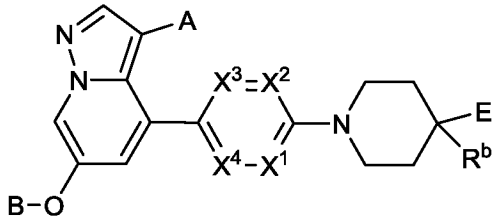
[00451] В одному варіанті реалізації формули I-B, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою гідроксиC1-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і кільце D являє собою



,

[00452] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E; E являє собою (h) гетAr^{2}O-, (j) гетAr^{2}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (o) Ar^{1}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (p) гетAr^{2}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; і R^b і m являють собою, як визначено для формули I-B. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c являє собою H або C1-C6 алкіл і R^d являє собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, R^b являє собою R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою H.

[00453] В одному варіанті реалізації, формула I включає сполуки формули I-C,



,I-C

[00454] де:

[00455] X^1, X^2, X^3 і X^4 незалежно являють собою CH, CF або N, де нуль, один або два з X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою N;

[00456] A являє собою H, CN, Cl, метил, етил або циклопропіл;

[00457] B являє собою

[00458] (a) гідроген,

[00459] (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00460] (c) гідрокси-C2-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[00461] (d) дигідрокси-C3-C6-алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем,

[00462] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00463] (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіла, (C1-C6

алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00464] (g) гетAr^{1}C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними групами;

[00465] (h) (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-,

[00466] (i) (гетCyc^a) C1-C3 алкіл-,

[00467] (j) гетCyc^a;

[00468] (k) (R^{1}R^{2}N)C(=O)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкіла, або

[00469] (l) (R^{1}R^{2}N)C(=O)-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкіла;

[00470] гетCyc^a- являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкіла (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6-алкіла-, галогена, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо або (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00471] R^b являє собою (a) гідрокси, (b) циклопропіл, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6алкіл, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 -алкокси, (h) (C1-C4 алкіл)-C(=O)NH-, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- або R'R''N-, або вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з R'R''N- і OH, де кожен R' і R'' незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси (CH$_2$)$_n$-, де n дорівнює 0 або 1, і R', і R'' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкіл)OCH$_2$-, (k) гетCyc^{b}C(=O)NH- або (l) гетAr^{a}C(=O)NH-;

[00472] гетCycb являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце або 7-10-членне гетероспіроциклічне кільце, причому кожне кільце містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, атома флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, C1-C6 алкокси і R'R''N-, де R' і R' ' незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[00473] гетAr^a являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, причому гетAr^a необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору);

[00474] R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[00475] R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом;

[00476] E являє собою

[00477] (a) гідроген,

[00478] (b) гідрокси,

[00479] (c) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00480] (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, причому вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

[00481] (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл-,

[00482] (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

[00483] (g) Ar^{1}O-,

[00484] (h) гетAr^{2}O-,

[00485] (i) Ar^{1}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00486] (j) гетAr^{2}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00487] (k) R^{3}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

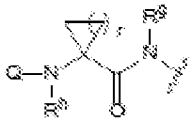
[00488] (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

[00489] (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

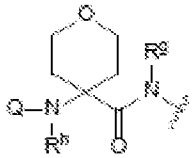
[00490] (n) R^{4}R^{5}NC(=O)-,

[00491] (o) Ar^{1}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,

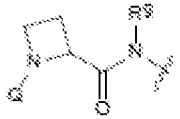
[00492] (p) гетAr^{2}NR^{g}C(=O)-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00493] (r) гетCyc^{5}C(=O)-,
[00494] (s) R^{4}R^{5}NC(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00495] (t) (C1-C6 алкіл)SO$_2$-;
[00496] (u) Ar^1(C1-C6 алкіл)C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00497] (v) гетAr^{4}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00498] (w) гетAr^2-S(=O)-,
[00499] (x) (C3-C6 циклоалкіл)CH$_2$SO$_2$-,
[00500] (y) Ar^1(C1-C6 алкіл)SO$_2$-,
[00501] (z) гетAr^{2}SO$_2$-,
[00502] (aa) Ar^1,
[00503] (bb) гетAr^2,
[00504] (cc) гетCyc^5,
[00505] (dd) C1-C6 алкокси,
[00506] (ee) Ar^1(C1-C6 алкіл)-O-,
[00507] (ff) гетAr^2(C1-C6 алкіл)-O-,
[00508] (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкіл-,
[00509] (hh) Ar^1(C1-C6 алкіл)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00510] (ii) гетAr^2-S-,
[00511] (jj) Ar^{2}SO$_2$NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00512] (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,
[00513] (ll) (C1-C6 алкіл)NR^{g}C(=O)O-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00514] (mm) (C1-C6 алкіл)NR^{g}SO$_2$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл,
[00515] (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкіл)C(=O)NR^g-, де Rg і Rh незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-,



[00516] (pp) , де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-, і r дорівнює 1, 2, 3 або 4,



[00517] (qq) , де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-,



[00518] (rr) , де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, і Q являє собою H, C1-C6 алкіл або (C1-C6 алкіл)OC(=O)-, або
[00519] (ss) R^{g}R^{h}N-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл;
[00520] Ar^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6 циклоалкілу, гідроксиC1-C6 алкілу, (C1-C6 алкіл)SO$_2$-, R^{e}R^{f}N- і (R^{e}R^{f}N)C1-C6 алкілу, де кожен R^e і R^f незалежно являє собою H або C1-C6 алкіл;
[00521] гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, або 9-10-членний біциклічний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену, де гетAr^2 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибранними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1- C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і гідроксиC1-C6 алкокси-;
[00522] гетCyc^5 являє собою 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, де вказане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкокси

і оксо;

[00523] R^3 являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6алкіл-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкіл, (C3-C6 циклоалкіл)CH^2-, (C3-C6 циклоалкіл)O-, (C3-C6 циклоалкіл)CH_2O-, гетCyc^{7}O-, Ph-O-, або (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл; де кожна із зазначених C3-C6 циклоалкільних груп необов'язково заміщена C1-C6 алкілом (необов'язково заміщеним 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси, OH або R'R"N-, де R' і R' ' незалежно являєть собою гідроген або C1-C6 алкіл;

[00524] R^4 являє собою H або C1-C6 алкіл;

[00525] R^5 являє собою Ar^2, гетAr^3, Ar^2CH_2-, гетCyc^6-CH_2-, гідроксиC1-C6 алкіл, (C3-C6 циклоалкіл)CH_2- або C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору;

[00526] Ar^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C3-C6 циклоалкілу і R^gR^hN-, де R^g і R^h незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, або Ar^2 являє собою феніл, конденсований з 6-членним гетероциклічним кільцем, що містить кільцевий атом нітрогену, і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом;

[00527] гетAr^3 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену, CN, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного з 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору);

[00528] гетAr^4 являє собою піридин-4 (1H)-оніл або піридин-2(1H)-оніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C1-C6 алкілу і галогену;

[00529] гетCyc^6 являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S; і

[00530] гетCyc^7 являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S.

[00531] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00532] В одному з варіантів реалізації формули I-C, A являє собою CN.

[00533] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і A являє собою CN.

[00534] В одному варіанті реалізації, формули I-C B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації формули I-C, B являє собою C1-C6 алкіл або гідроксиC2-C6 алкіл.

[00535] В одному варіанті реалізації, формули I-C X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл або гідроксиC2-C6 алкіл.

[00536] В одному варіанті реалізації, формули I-C; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл.

[00537] В одному варіанті реалізації формули I-C; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл.

[00538] В одному варіанті реалізації формули I-C, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C.

[00539] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-,

де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g$ $(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C.

[00540] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN; B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g$ $(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1, і Ar^1, гетAr^2 і R^g являють собою, як визначено для формули I-C.

[00541] В одному варіанті реалізації формули I-C, R^b являє собою (c) гетCyc^bCH_2-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-, (e) R^cR^dN- або (f) $R^cR^dNCH_2$ -; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1 - C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^mR^nNC (=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH^2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщений C1-C6 алкілом.

[00542] В одному варіанті реалізації формули I-C, R^b являє собою гетCyc^bCH_2-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками незалежно вибраними з OH, флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-.

[00543] В одному варіанті реалізації формули I-C, R^b являє собою R^cR^dN-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00544] В одному варіанті реалізації формули I-C, R^b являє собою $R^cR^dNCH_2$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідроксиC1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідроксиC1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, що вибирають з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00545] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN, B являє собою гідроксиC2-C6-алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g$ $(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; і R^b являє собою (c) гетCyc^bCH_2-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу-(необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-.

[00546] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN, B являє собою гідроксиC2-C6-алкіл, необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3

атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) R ^{3}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g $(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (e) R^{c}R^{d}N-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00547] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN, B являє собою гідроксиC2-C6-алкіл, необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем; E являє собою (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) R ^{3}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g $(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (f) R^{c}R^{d}NCH_2-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00548] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN; B являє собою C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; E являє собою (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) R^{3}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g$(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; і R^b являє собою (c) гетCyc^bCH_2-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу-(необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-.

[00549] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN; B являє собою C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; E являє собою (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) R ^{3}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g $(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (e) R^{c}R^{d}N-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1-C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00550] В одному варіанті реалізації формули I-C, A являє собою CN; B являє собою C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; E являє собою (d) Ar^{1}C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкіл, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) R ^{3}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g$(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R ^{g}, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (f) R^{c}R^{d}NCH_2-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно

являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00551] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN, B являє собою гідроксиC2-C6-алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; і R^b являє собою (c) гетCyc$^bCH_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу-(необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-.

[00552] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN, B являє собою гідроксиC2-C6-алкіл, необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (e) R^cR^dN-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00553] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN, B являє собою гідроксиC2-C6-алкіл, необов'язково заміщений C3-C6-циклоалкіліденовим кільцем; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00554] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; і R^b являє собою (c) гетCyc$^bCH_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, де гетCyc^b необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, флуору, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу-(необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-.

[00555] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3

атомами флуору; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (e) R^cR^dN-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00556] В одному варіанті реалізації формули I-C, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (e) гетAr^2C1-C6 алкіл, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^3, R^g, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I-C; R^b являє собою (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c являє собою гідроген або C1-C6 алкіл; і R^d являє собою гідроген, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гідрокси C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), (гідрокси C1- C6 алкіл)C(=O)-, (C1-C6 алкіл)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкіл, де R^k і R^l незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкіл, де R^m і R^n незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл- або гетCyc^c, де гетCyc^c являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероатом, вибраний з N і O і необов'язково заміщене C1-C6 алкілом.

[00557] В одному варіанті реалізації, формула I включає сполуки формули I-D, де:

[00558] X^1 і X^3 являють собою N, і X^2 і X^4 являють собою CH або CF; і A, B, E, R^a, R^b, m і n являють собою, як визначено для формули I.

[00559] В одному варіанті формули I-D, A являє собою CN.

[00560] В одному варіанті реалізації формули I-D, B являє собою (c) гідроксиC2 -C6 алкіл-, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3 -C6 циклоалкіліденовим кільцем, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6-алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкіла-, (C1-C6-алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більш незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками або (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкіл; і гетCyc^a являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу, галогену, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо і (C1-C6-алкокси)C(=O)-.

[00561] В одному варіанті реалізації формули I-D, A являє собою CN; B являє собою (c) гідроксиC2 -C6 алкіл-, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3 -C6 циклоалкіліденовим кільцем, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6-алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкіла-, (C1-C6-алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більш незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками або (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкіл; і гетCyc^a являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу, галогену, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо і (C1-C6-алкокси)C(=O)-.

[00562] В одному варіанті реалізації формули I-D, E являє собою (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл.

[00563] В одному варіанті реалізації формули I-D, A являє собою CN; B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл-, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6-

алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкіла-, (C1-C6-алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^{1}C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більш незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками або (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкіл; і гетCyc^a являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу, галогену, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо і (C1-C6-алкокси)C(=O)-; і E являє собою (1) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл.

[00564] В одному варіанті формули I-D, m дорівнює 1; і n дорівнює 0 або 1.

[00565] В одному варіанті формули I-D, m дорівнює 1; і n дорівнює 0.

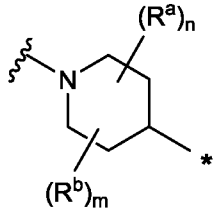
[00566] В одному варіанті формули I-D, m дорівнює 1; n дорівнює 0; і R^b являє собою гідрокси.

[00567] В одному варіанті формули I-D, m дорівнює 0; і n дорівнює 0 або 1.

[00568] В одному варіанті формули I-D, m дорівнює 0; n дорівнює 0 або 1; і R^a являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

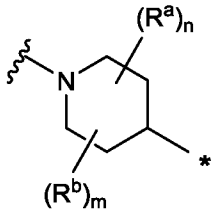
[00569] В одному варіанті реалізації формули I-D, A являє собою CN; B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл-, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (f) (R^{1}R^{2}N)C1-C6 алкіл-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6-алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкіла-, (C1-C6-алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^{1}C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більш незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками або (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкіл; і гетCyc^a являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу, галогену, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо і (C1-C6-алкокси)C(=O)-; і E являє собою (1) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; m дорівнює 0 або 1; n дорівнює 0 або 1; R^a являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою гідрокси. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1, n дорівнює 0 і R^b являє собою гідрокси. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0, n дорівнює 1 і R^b являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

[00570] В одному варіанті формули I-D, кільце D являє собою



[00571] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до группи E.

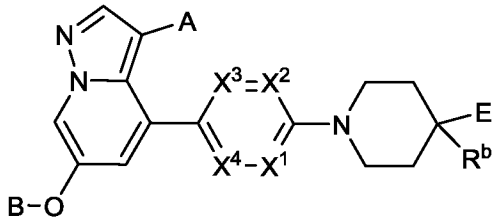
[00572] В одному варіанті реалізації формули I-D, A являє собою CN; B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл-, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (f) (R^{1}R^{2}N)C1-C6 алкіл-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6-алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкіла-, (C1-C6-алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^{1}C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більш незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками або (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкіл; і гетCyc^a являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщених одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксиC1-C6 алкілу, галогену, (C1-C6-алкіл)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо і (C1-C6-алкокси)C(=O)-; і E являє собою (1) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл, або (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; m дорівнює 0 або 1; n дорівнює 0 або 1; R^a являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і кільце D являє собою



[00573]

[00574] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 і X^4, зірочка вказує точку приєднання кільця D до группи E. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 1, n дорівнює 0 і R^b являє собою гідрокси. В одному варіанті реалізації, m дорівнює 0, n дорівнює 1 і R^b являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

[00575] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-E:



I-E

[00576] де E являє собою (k) $R^3C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; R^b являє собою (c) гетЦик^{b}CH $_2$ -; і R^3, A, B, X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I.

[00577] В одному варіанті реалізації формули I-E, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

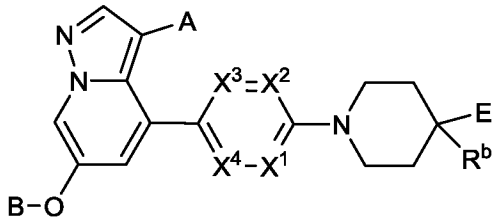
[00578] В одному варіанті формули I-E, A являє собою CN.

[00579] В одному варіанті реалізації формули I-E, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і A являє собою CN.

[00580] В деяких варіантах реалізації формули I-E, B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

[00581] В одному варіанті реалізації, формули I-E; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

[00582] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-F :



I-F

[00583] де E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору або (e) гетAr^2C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл або (e)R^cR^dN-; і X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1, гетAr^2, R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I.

[00584] В одному варіанті реалізації формули I-F, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

[00585] В одному варіанті реалізації формули I-F, A являє собою CN. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

[00586] В одному варіанті реалізації, формули I-F B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації формули I-F, B являє собою C1-C6 алкіл або гідроксиC2-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

[00587] В одному варіанті реалізації, формули I-F X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють

собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл або гідроксиC2-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

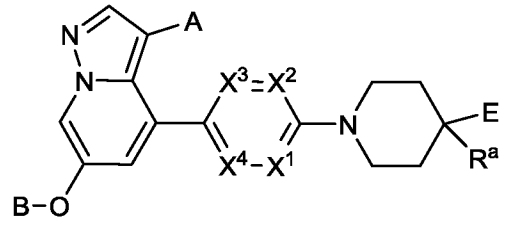
[00588] В одному варіанті реалізації, формули I-F X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і R^b являє собою (a) гідрокси. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

[00589] В одному варіанті реалізації, формули I-F X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і R^b являє собою (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, де R^i і R^j незалежно являють собою H або C1-C6 алкіл. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

[00590] В одному варіанті реалізації, формули I-F X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і R^b являє собою (e) R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

[00591] В одному варіанті реалізації, формули I-F X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем; і R^b являє собою (e) R^cR^dN-, де R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I. В одному варіанті реалізації, E являє собою (d) Ar^1C1-C6 алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, E являє собою (e) гетAr^2C1-C6алкіл-.

[00592] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-G



I-G

[00593] де E являє собою (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; R^a являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і Ar^1, гетAr^2, X^1, X^1, X^3, X^4, A і B являють собою, як визначено для формули I.

[00594] В одному варіанті реалізації формули I-G, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00595] В одному варіанті реалізації формули I-G, A являє собою CN.

[00596] В одному варіанті реалізації формули I-G, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (c) гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-, (C1-C6 алкіл)C(=O)- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1 -3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками або (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкіл, де гетCyc^a являє собою, як визначено для формули I.

[00597] В одному варіанті реалізації, формули I-G; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3

атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл.

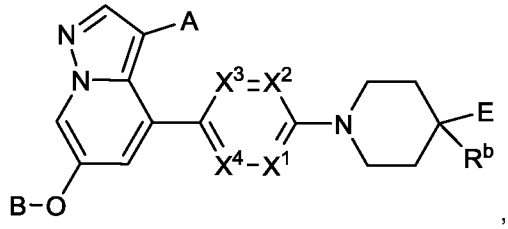
[00598] В одному варіанті реалізації формули I-G; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл, необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації, B являє собою гідроксиC2-C6 алкіл.

[00599] В одному варіанті реалізації формули I-G, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу-, (C1- C6-алкіл)C(=O)- і (C1-C6-алкокси)C(=O)-.

[00600] В одному варіанті реалізації формули I-G, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою гетAr^1C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками.

[00601] В одному варіанті реалізації формули I-G, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (гетCус^a) C1-C3 алкіл, де гетCус^a являє собою, як визначено для формули I.

[00602] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-H



,

I-H

[00603] де E являє собою (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси, (c) гетCус$^bCH^2$-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси- або (j) гетCус^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; і Ar^1, гетAr^2, X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, гетCус^b, R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I.

[00604] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00605] В одному варіанті реалізації формули I-H, A являє собою CN.

[00606] В деяких варіантах реалізації формули I-H, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл.

[00607] В одному варіанті реалізації, формули I-H; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл.

[00608] В одному варіанті реалізації, формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (a) гідрокси.

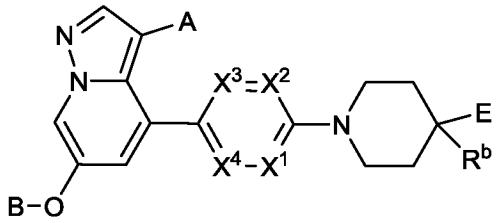
[00609] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (c) гетCус$^bCH_2$ -.

[00610] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (f) $R^cR^dNCH_2$ -.

[00611] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (g) C1-C6 алкокси-.

[00612] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (j) гетCус^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-.

[00613] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-I



I-I

[00614] де E являє собою (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^b являє собою (c) гетЦик^bCH_2-, (f) $R^cR^dNCH_2$ - або (j) гетЦик^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; і X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, гетЦик^b, R^c, R^d, R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I.

[00615] В одному варіанті реалізації формули I-I, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00616] В одному варіанті реалізації формули I-I, A являє собою CN.

[00617] В деяких варіантах реалізації формули I-I, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл.

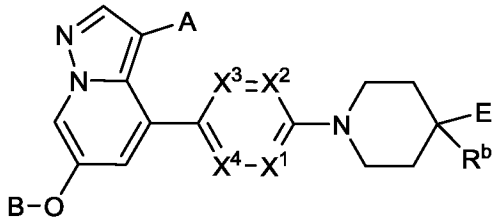
[00618] В одному варіанті реалізації, формули I-I; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою C1-C6 алкіл.

[00619] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (c) гетЦик^bCH_2 -.

[00620] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (f) $R^cR^dNCH_2$ -.

[00621] В одному варіанті реалізації формули I-H, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і R^b являє собою (j) гетЦик^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-.

[00622] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-I



I-I

[00623] де E являє собою (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^b являє собою (c) гетЦик^bCH_2-, (f) $R^cR^dNCH_2$ - або (j) гетЦик^b(C1-C3 алкіл)OCH_2 -; іX^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4, R^5, гетЦик^b, R^c і R^d являють собою, як визначено для формули I.

[00624] В одному варіанті реалізації формули I-I, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00625] В одному варіанті реалізації формули I-I, A являє собою CN.

[00626] В одному варіанті реалізації формули I-I, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або (i) (гетЦик^a)C1-C3 алкіл.

[00627] В одному варіанті реалізації, формули I-I; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

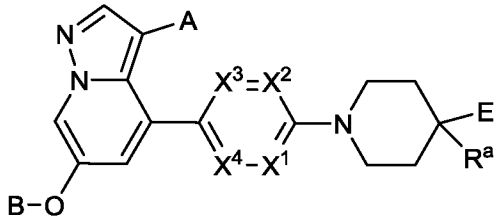
[00628] В одному варіанті реалізації формули I-I, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (i) (гетЦик^a)C1-C3 алкіл.

[00629] В одному варіанті реалізації, формули I-I; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або (i) (гетЦик^a)C1-C3 алкіл; і R^b являє собою (c) гетЦик^bCH_2-.

[00630] В одному варіанті реалізації, формули I-I; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або (i) (гетЦик^a)C1-C3 алкіл; і R^b являє собою (f) $R^cR^dNCH_2$-.

[00631] В одному варіанті реалізації, формули I-I; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, або (i) (гетЦик^a)C1-C3 алкіл; і R^b являє собою (j) гетЦик^b(C1-C3 алкіл)OCH_2-.

[00632] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-J



I-J

[00633] де E являє собою (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^a являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4 і R^5 являють собою, як визначено для формули I.

[00634] В одному варіанті реалізації формули I-J, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00635] В одному варіанті реалізації формули I-J, A являє собою CN.

[00636] В одному варіанті реалізації формули I-J, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і A являє собою CN.

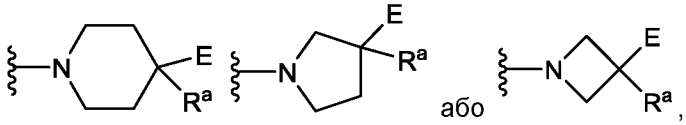
[00637] В деяких варіантах реалізації формули I-J, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою (b) C1-C6 алкіл.

[00638] В одному варіанті реалізації формули I-J, B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації формули I-J, B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл.

[00639] В одному варіанті реалізації, формули I-J; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою (b) C1-C6 алкіл.

[00640] В одному варіанті реалізації формули I-J; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем. В одному варіанті реалізації формули I-J, B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл.

[00641] В одному варіанті реалізації сполуки формули I включають сполуки формули I-K, де E являє собою (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл або (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1 і R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; кільце D являє собою



або

[00642] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 та X^4; R^a являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору; і X^1, X^2, X^3, X^4, A, B, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I.

[00643] В одному варіанті реалізації формули I-K, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00644] В одному варіанті реалізації формули I-K, A являє собою CN.

[00645] В одному варіанті реалізації формули I-K, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і A являє собою CN.

[00646] В одному варіанті реалізації формули I-K, B являє собою (a) гідроген, (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (c) гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу- і (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1 -3 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками або (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкіл, де гетCyc^a являє собою, як визначено для формули I.

[00647] В одному варіанті реалізації формули I-K, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (a) гідроген.

[00648] В одному варіанті реалізації, формули I-K; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

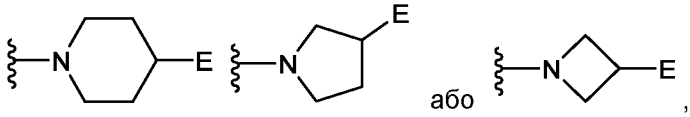
[00649] В одному варіанті реалізації формули I-K; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем.

[00650] В одному варіанті реалізації формули I-G, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (R^1R^2N)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H, C1-C6 алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкілу- і (C1-C6-алкокси)C(=O)-.

[00651] В одному варіанті реалізації формули I-K, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (g) гетAr^{1}C1-C3 алкіл, де гетAr^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C1-C6 алкільними замісниками.

[00652] В одному варіанті реалізації формули I-K, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являє собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (i) (гетСус^a) C1-C3 алкіл, де гетСус^a являє собою, як визначено для формули I.

[00653] В одному варіанті реалізації сполуки формули I включають сполуки формули I-L, де E являє собою (g) Ar^{1}O-або (h) гетAr^2-O-; кільце D являє собою



,

[00654] де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 та X^4; і X^1, X^2, X^3, X^4, A, B, Ar^1 і гетAr^2 являють собою, як визначено для формули I.

[00655] В одному варіанті реалізації формули I-L, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00656] В одному варіанті реалізації формули I-L, A являє собою CN.

[00657] В одному варіанті реалізації формули I-L, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і A являє собою CN.

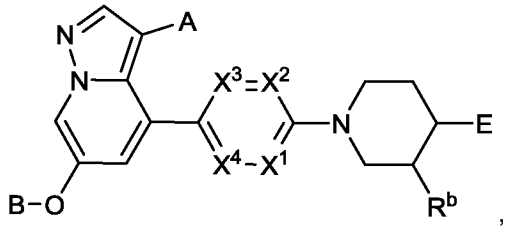
[00658] В одному варіанті реалізації формули I-L, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (c) гідроксиC2-C6 алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (i) (гетСус^a) C1-C3 алкіл- або (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкілу.

[00659] В одному варіанті реалізації, формули I-L; X^1 являє собою N; X^2, X^3, X^4 являють собою CH; і A являє собою CN; і B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

[00660] В одному варіанті реалізації формули I-L; X^1 являє собою N; X^2, X^3, X^4 являють собою CH; і A являє собою CN; і B являє собою (c) гідроксиC2-C6 алкіл, причому алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем.

[00661] В одному варіанті реалізації формули I-L, X^1 являє собою N; X^2, X^3, X^4 являють собою CH; і A являє собою CN; і B являє собою (i) (гетСус^a)C1-C3 алкіл або (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C1-C6 алкілу.

[00662] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки формули I-M



,

I-M

[00663] де E являє собою (k) R^3C(=O)NR^g, де R^g являє собою H або C1-C6 алкіл; R^b являє собою (a) гідрокси; і X^1, X^1, X^3, X^4, R^3, A і B являють собою, як визначено для формули I.

[00664] В одному варіанті реалізації формули I-M, X^1 являє собою N; і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

[00665] В одному варіанті реалізації формули I-M, A являє собою CN.

[00666] В одному варіанті реалізації формули I-M, X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; і A являє собою CN.

[00667] В деяких варіантах реалізації формули I-M, B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою (b) C1-C6 алкіл.

[00668] В одному варіанті реалізації, формули I-M; X^1 являє собою N; X^2, X^3 і X^4 являють собою CH; A являє собою CN; і B являє собою (b) C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору. В одному варіанті реалізації, B являє собою (b) C1-C6 алкіл.

[00669] В одному варіанті реалізації формули I-M, R^3 являє собою C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), C1-C6 алкокси або C3-C6 циклоалкіл, де вказаний C3-C6 циклоалкіл необов'язково заміщений C1-C6 алкілом (необов'язково заміщеним 1 -3 атомами флуору), C1-C6 алкокси, OH або R'R"N-, де R' і R" незалежно являють собою гідроген або C1-C6 алкіл.

[00670] Сполуки формули I включають їх фармацевтично прийнятні солі. Крім того, сполуки формули I також включають інші солі таких сполук, які необов'язково являє собою фармацевтично прийнятними солями і які можуть бути корисні як проміжні сполуки для отримання і/або очищення сполук формули I і/або для розділення енантіомерів сполук формули I. Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятних солей сполук формули I включають моногідрохлорид, дигідрохлорид, трифлуороацетат і дитрифлуороацетат. В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають солі трифлуороцтової кислоти і дигідрохлориди.

[00671] Крім того, слід розуміти, що сполуки формули I або їх солі можуть бути виділені у формі сольватів і, відповідно, що будь-який такий сольват включено в обсяг даного винаходу. Наприклад, сполуки формули I і їх солі можуть існувати в несольватованій, а також в сольватованій формі з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо.

[00672] В одному варіанті реалізації, сполуки формули I включають сполуки прикладів 1-819 та стереоізомери і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати. В одному варіанті реалізації, сполуки прикладів 1-819 знаходяться в формі вільної основи. В одному варіанті реалізації, сполуки прикладів 1-819 є дигідрохлорідами і трифлуорацетатами.

[00673] Термін «фармацевтично прийнятний» вказує на те, що сполука або її сіль або композиція є хімічно і/або токсикологічно сумісними з іншими інгредієнтами, що містяться в складі, і/або пацієнтом, що піддається лікуванню.

[00674] Запропоновані в даному документі сполуки можуть також містити неприродні співвідношення атомних ізотопів для одного або більше атомів, що входять до складу сполук. Тобто атом, зокрема, коли він згадується по відношенню до сполуки формули I, включає всі ізотопи і ізотопні суміші даного атома, як такі, що зустрічаються в природі, так і отримані синтетичним шляхом, або мають природний, або збагачений ізотопний склад. Наприклад, коли згадується гідроген, мається на увазі, що це відноситься до ^1H, ^2H, ^3H або їх сумішам; коли згадується вуглець, маються на увазі ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C або їх сумішам; коли згадується нітроген, мається на увазі, що це відноситься до ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N або їх сумішам; коли згадується оксиген, мається на увазі, що це відноситься до ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O або їх сумішам; і коли згадується флуор, мається на увазі, що це відноситься до ^{18}F, ^{19}F або їх сумішам. Сполуки, запропоновані в даному документі, тому також включають сполуки з одним або більше ізотопами одного або більше типів атомів і их суміші, включаючи радіоактивні сполуки, де один або більше нерадіоактивних атомів замінений одним з його радіоактивно збагачених ізотопів. Сполуки з радіоактивною міткою корисні як лікарські засоби, наприклад, протиракові лікарські засоби, засоби для досліджень, наприклад, засоби, для тестувань, і діагностичні засобів, наприклад засоби для візуалізації in vivo. Передбачається, що всі ізотопні варіанти сполук, запропонованих в даному документі, незалежно від того, радіоактивні вони чи ні, включені в обсяг даного винаходу.

[00675] З метою іллюстрації на схемах 1-6 проілюстровані загальні способи отримання сполук, запропонованих в даному документі, а також основних проміжних сполук. Більш докладний опис окремих стадій реакцій, див. розділ «Приклади» нижче. Фахівцям в даній області техніки буде зрозуміло, що можуть бути використані інші шляхи синтезу для синтезу сполук винаходу. Хоча конкретні вихідні матеріали і реагенти зображені на схемах і обговорюються нижче, інші вихідні матеріали і реагенти можуть бути легко використані для отримання різноманітних похідних і/або інших умов реакції. Крім того, багато хто з сполук, отриманих за способами, описаними нижче, можуть бути додатково модифіковані в світлі даного опису з використанням хімічних способів, добре відомих фахівцям в даній області техніки.

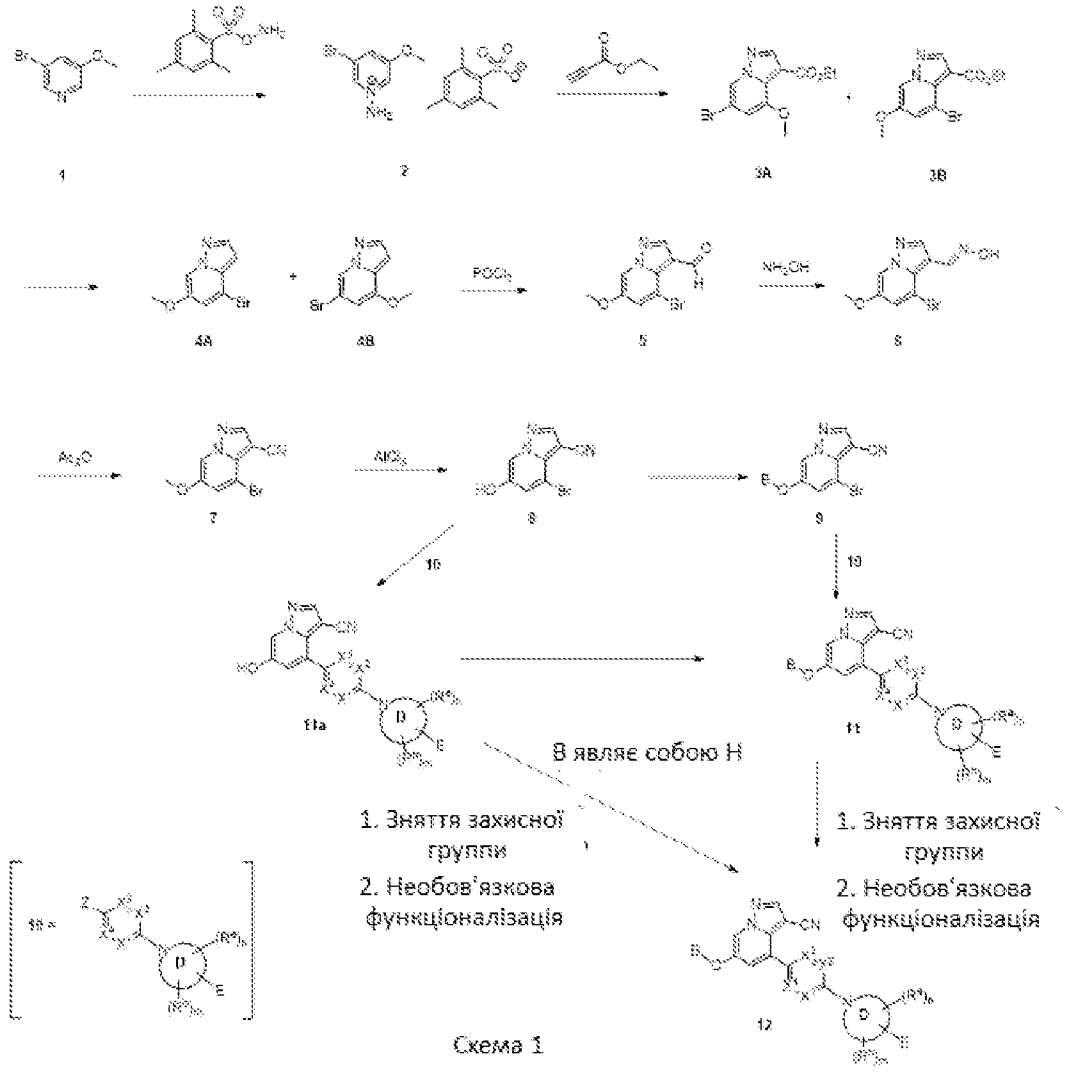


Схема 1

[00676] На схемі 1 проілюстровано загальну схема синтезу сполуки X, де A являє собою CN, і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, n, m і E являють собою, як визначено для формули I.

[00677] Сполуку 2 отримують обробкою 3-бромо-5-метоксипіридина (сполука 1), який є комерційно доступним, O-(мезитилсульфоніл)гідроксиламіном. O-(мезитилсульфоніл)гідроксиламіном може бути отриманий, за методикою описаною в Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009 13 (2), 263-267. Сполуку 2 може приводитися в контакт з етилпропіолатом з отриманням суміші сполук 3A і 3B, які зазвичай отримують в співвідношенні приблизно від 2: 1 до 9: 1 відповідно. Суміш сполук 3A і 3B може бути оброблена 48% HBr при підвищених температурах з подальшим очищенням за допомогою перекристалізації або хроматографії для виділення сполуки 4A як другорядного ізомеру і сполуки 4B як основного ізомеру. Після виділення сполуки 4A, її можна обробити $POCl_3$ з отриманням сполуки 5. Формільна група може бути перетворена в оксимну групу з використанням NH_2OH для отримання сполука 6. Оксимна група може бути перетворена в нітрильну групу з використанням оцтового ангідриду для одержання сполуки 7. Метоксигруппу сполуки 7 можна перетворити в гідроксигрупу за допомогою обробки сполуки 7 трихлоридом алюмінію з утворенням сполуки 8.

[00678] Коли група B являє собою гідроген, сполуку 12 може бути отримано за допомогою реакції сполучення сполуки 8 з відповідним естером боронової кислоти 10 (де кільце D, E, X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I; Z являє собою $-B(OR^x)(OR^y)$ і R^z і R^y являють собою H або (1-6C) алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-6-членне кільце, необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл)), для отримання сполуки 11a з використанням відповідних умов реакції крос-сполучення,

що каталізується паладієм, наприклад, умов реакції сполучення Сузукі (наприклад, паладієвого каталізатора і, необов'язково, ліганда в присутності неорганічної основи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ і Na_2CO_3 в діоксані при підвищених температурах), причому, якщо кільце D сполуки 10 заміщене замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являють собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений відповідною захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення. Захисна група для аміногрупи, якщо вона присутня в замісniку кільця D сполуки 11a може бути видалена в стандартних умовах (наприклад, Boc-група може бути видалена за допомогою обробки сполуки 11a кислотою, наприклад, HCl), щоб отримати сполуку 12, де B являє собою гідроген . Альтернативно, група E може бути функціоналізована (тобто приведена в контакт з або оброблена відповідним реагентом) в стандартних умовах, таких як описано нижче, для отримання сполуки 12, де B являє собою гідроген і E являє собою, як визначено для формули I, за винятком випадку, коли E не являє собою гідроген.

[00679] Альтернативно, коли група B являє собою, як визначено для формули I, не являє собою гідроген, сполука 11a може приводиться в контакт з таким реагентом, як C1-C6-алкіл-OH, (C1-C6-алкокси) C1-C6-алкіл -OH, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, гетAr^{1}C1-C3 алкіл-OH, (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-OH, (гетCyc^a)C1-C3 алкіл-OH, гетCyc^{a}OH або гетCyc^{a}C(=O)C1-C6 алкіл-OH, причому гетAr^1 і гетCyc^a являють собою, як визначено для формули I, в умовах реакції Міцунобу (PPh_3 і диізопропілазодикарбоксилат) з утворенням сполуки 11. Сполуку 12 потім може бути отримано з сполуки 11, як описано вище.

[00680] Альтернативно, коли група B являє собою, як визначено для формули I, не являє собою гідроген, сполуку 9 може бути отримано шляхом приведення в контакт сполуки 8 з реагентом, таким як C1-C6 алкіл-X, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, гідроксиC2-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, дигідроксиC3-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-X необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-X, гетAr^{1}C1-C3 алкіл-X, (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-X, (гетCyc^a)C1-C3-алкіл-X, гетCyc^a-X або гетCyc^{a}C(=O)C1-C6 алкіл-X, де R^1, R^2, гетAr^1 і гетCyc^a являють собою, як визначено для формули I, і X являє собою відхідний атом або групу (таку як галогенід або трифлат), при цьому кожен з указаних реагентів необов'язково заміщений захисною групою (наприклад, трет-бутилдиметилсилільною групою, якщо група B містить одну або дві додаткові гідроксигрупи), в присутності основи (наприклад, карбонату лужного металу, такого як карбонат калію). Наприклад, коли B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, сполуку може бути отримано за допомогою приведення в контакт сполуки 8 з C1-C6 алкіл-X, де X являє собою галоген такий як Br або Cl, або відхідну групу, таку як трифлат. Сполуку 11 може бути отримано за допомогою реакції сполучення сполуки 9 з відповідним естером боронової кислоти 10 з використанням відповідних умов реакції крос-сполучення, що каталізується паладієм, наприклад, умов реакції сполучення Сузукі (наприклад, паладієвого каталізатора і, необов'язково, ліганда в присутності неорганічної основи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ і Na_2CO_3 в діоксані при підвищених температурах), де, якщо кільце D сполуки 10 заміщено замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являють собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений відповідною захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення. Сполуку 12 потім може бути отримано з сполуки 11, як описано вище.

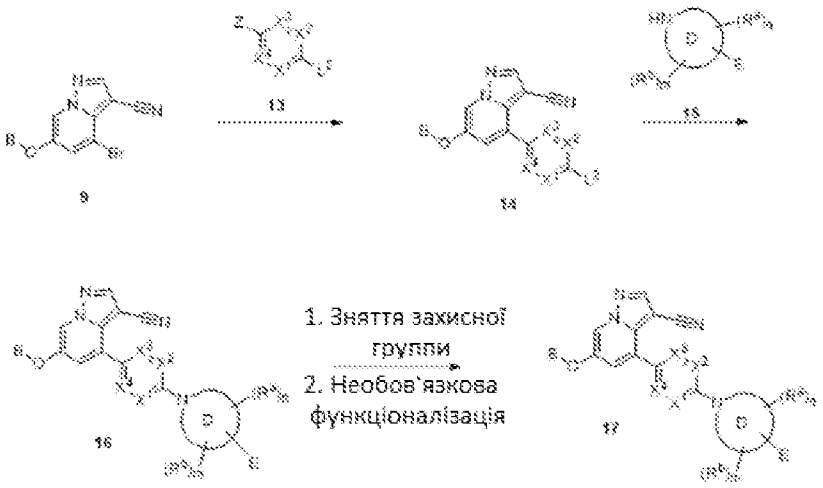


Схема 2

[00681] На схемі 2 проілюстрована інша загальна схема синтезу сполуки 17, де A являє собою CN, і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, n, m і E являють собою, як визначено для формули I.

[00682] Сполуку 9 (отримана, наприклад, як описано на схемі 1), в якій B являє собою, як визначено для формули I, може бути приведено в контакт з сполукою 13 (де X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I; L^2 являє собою відхідну групу, таку як трифлат або галогенід); Z являє собою -B (OR^x)(OR^y) і R^z і R^y являють собою H або (1-6C)алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-6-членне кільце необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл)), з використанням відповідних умов реакції крос-сполучення, що каталізується паладієм, наприклад умов реакції крос-сполучення Сузукі (наприклад, з використанням паладієвого каталізатора і необов'язкового ліганда в присутності неорганічної основи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ і Na_2CO_3 в діоксані при підвищених температурах), з отриманням сполуки 14. Сполуку 16 може бути отримано за допомогою реакції сполучення сполуки 14 з сполукою 15 у відповідних умовах SNAr (наприклад, необов'язково, в присутності основи, такої як K_2CO_3 і при підвищеній температурі), де, якщо кільце D сполуки 15 заміщено замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений відповідною захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення. Захисна група для аміногрупи, якщо вона присутня, може бути видалена в стандартних умовах (наприклад, Boc-група може бути видалена за допомогою обробки сполуки кислотою, наприклад, HCl), щоб отримати сполуку 17, де E являє собою гідроген.

[00683] Альтернативно, група E може бути функціоналізована (тобто приведена в контакт з або оброблена відповідним реагентом) в стандартних умовах, таких як описано нижче, для отримання сполуки 17, де E являє собою, як визначено для формули I, за винятком випадку, коли E не являє собою гідроген.

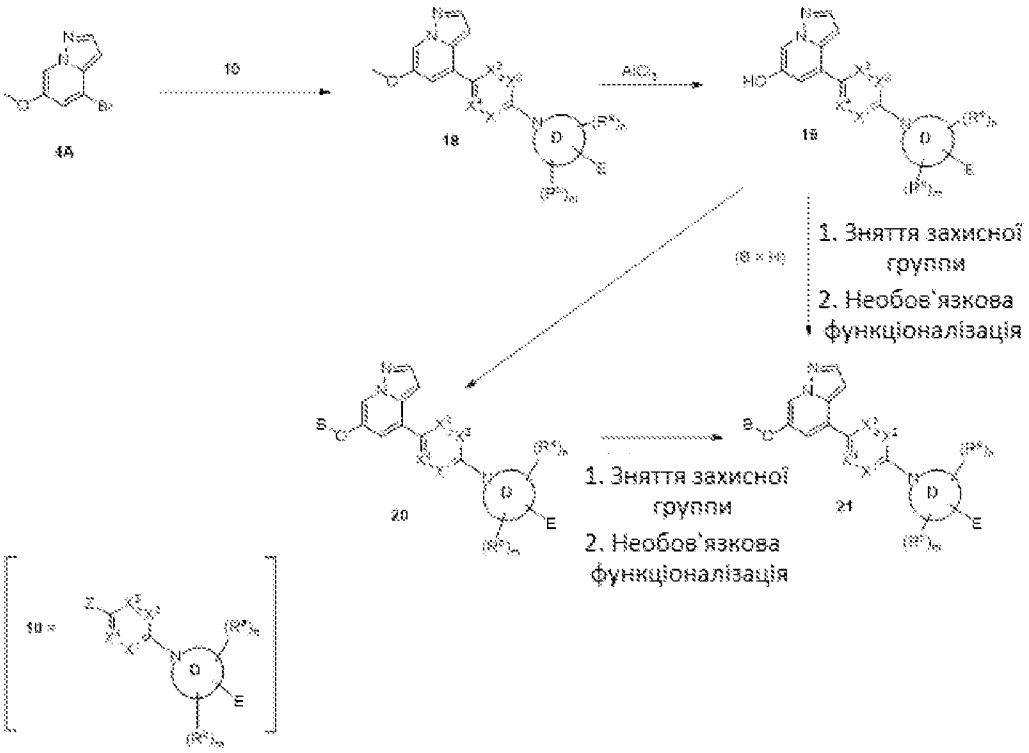


Схема 3

[00684] На схемі 3 проілюстрована загальна схема синтезу сполуки 21, де A являє собою CN, і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, n, m і E являють собою, як визначено для формули I.

[00685] Сполуку 18 може бути отримано за допомогою реакції сполучення сполуки 4A (отриманої, наприклад, як проілюстровано на схемі 1) з відповідним естером боронової кислоти 10 (де кільце D, X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I; Z являє собою -$B(OR^x)(OR^y)$ і R^z і R^y являють собою H або (1-6C) алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-6-членне кільце, необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл)), з використанням відповідних умов реакції крос-сполучення, що каталізується паладієм, наприклад, умов реакції сполучення Сузукі (наприклад, паладієвого каталізатора і, необов'язково, ліганда в присутності неорганічної основи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ і Na_2CO_3 в діоксані при підвищених температурах), причому, якщо кільце D сполуки 10 заміщене замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являють собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений відповідною захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення. Сполуку 19 можна отримати обробкою сполуки 18 трихлоридом алюмінію.

[00686] Коли група B являє собою, як визначено для формули I, не являє собою гідроген, сполуку 20 може бути отримано шляхом приведення в контакт сполуки 19 з реагентом, таким як C1-C6 алкіл-X, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, гідроксиC2-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, дигідроксиC3-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-X необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-X, гетAr^1C1-C3 алкіл-X, (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-X, (гетCyc^a)C1-C3-алкіл-X, гетCyc^a-X або гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкіл-X, де R^1, R^2, гетAr^1 і гетCyc^a являють собою, як визначено для формули I, і X являє собою відхідний атом або групу (таку як галогенід або трифлат), при цьому кожен з указаних реагентів необов'язково заміщений захисною групою (наприклад, трет-бутилдиметилсилільною групою, якщо група B містить одну або дві додаткові гідроксигрупи). Наприклад, коли B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, сполуку може бути отримано за допомогою приведення в контакт сполуки 19 з C1-C6 алкіл-X, де X являє собою галоген такий як Br або Cl, або відхідну групу, таку як трифлат. Сполуку 21 потім може бути отримано з сполуки 20. Якщо кільце D містить замісник, що має захисну групу для аміногрупи, захисна група для аміногрупи може бути

видалена при стандартних умовах (наприклад, група Boc може бути видалена шляхом обробки сполуки 20 кислотою, наприклад, HCl), з отриманням сполуки 21, де E являє собою H.

[00687] Альтернативно, група E сполуки 20 може бути функціоналізована (тобто приведена в контакт з або оброблена відповідним реагентом) в стандартних умовах, таких як описано нижче, для отримання сполуки 21, де E являє собою, як визначено для формули I, за винятком випадку, коли E не являє собою гідроген.

[00688] Альтернативно, коли група B являє собою гідроген, сполуку 21 може бути отримано з сполуки 19 відповідно до описаних в даному документі стадій зняття захисту і необов'язкової функціоналізації.

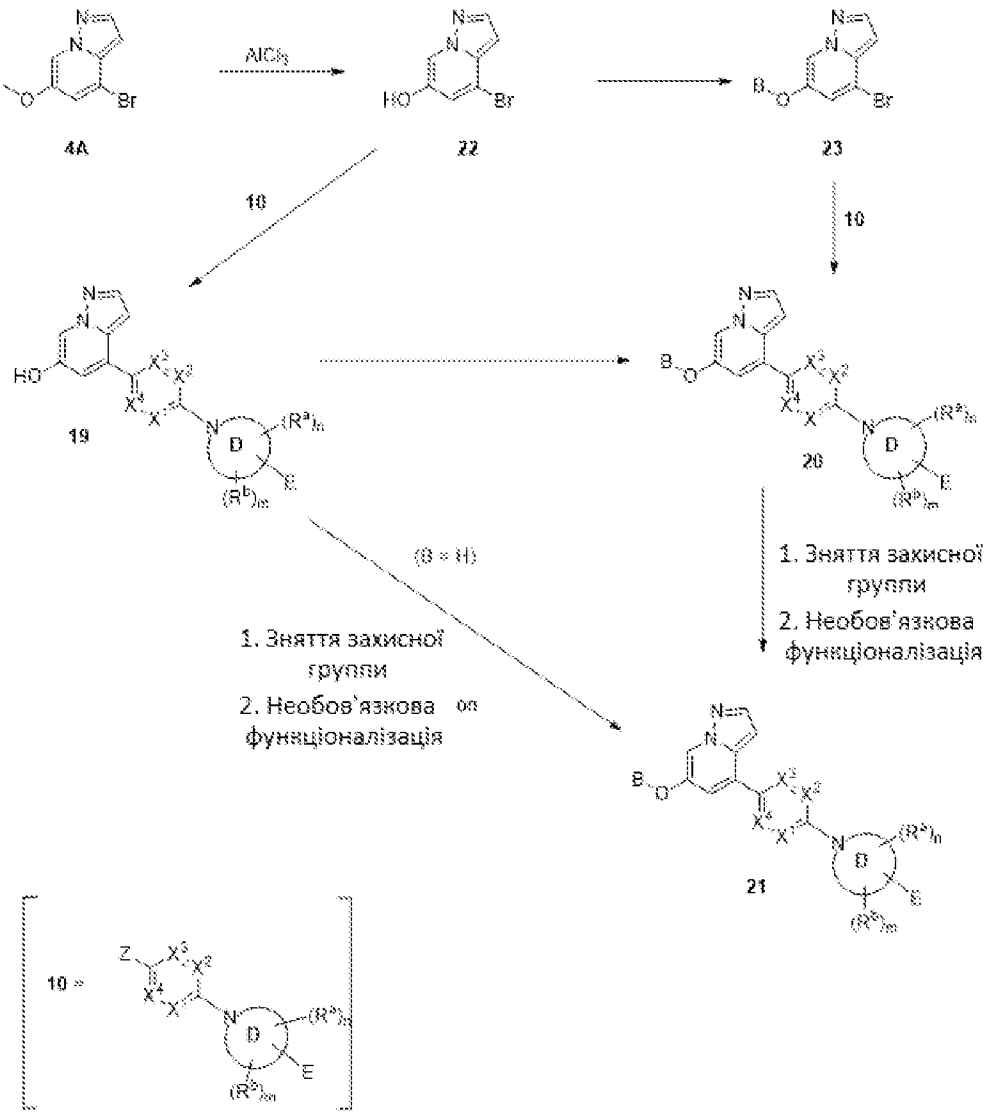


Схема 4

[00689] На схемі 4 проілюстрована альтернативна загальна схема синтезу сполуки 21, де A являє собою CN, і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, n, m і E являють собою, як визначено для формули I.

[00690] Сполуку 22 можна отримати обробкою сполуки 4A (отриманої, наприклад, як описано на схемі 1) трихлоридом алюмінію.

[00691] Коли група B являє собою гідроген, сполуку 19 може бути отримано за допомогою реакції сполучення сполуки 22 з відповідним естером боронової кислоти 10 (де кільце D, X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I; Z являє собою -B(OR^x)(OR^y) і R^z і R^y являють собою H або (1-6C) алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони зв'язані,

утворюють 5-6-членне кільце, необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл)), з використанням відповідних умов реакції крос-сполучення, що каталізується паладієм, наприклад, умов реакції сполучення Сузукі (наприклад, паладієвого каталізатора і, необов'язково, ліганда в присутності неорганічної основи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ і Na_2CO_3 в діоксані при підвищених температурах), причому, якщо кільце D сполуки 10 заміщене замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являють собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений відповідною захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення. Сполуку 21 може бути отримано з сполуки 19 відповідно до способу, описанного для схеми 3.

[00692] Альтернативно, коли група B являє собою, як визначено для формули I, не являє собою гідроген, сполуку 23 може бути отримано шляхом приведення в контакт сполуки 22 з реагентом, таким як C1-C6 алкіл-X, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, гідроксиC2-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, дигідроксиC3-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-X необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-X, гетAr^1C1-C3 алкіл-X, (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-X, (гетCyc^a)C1-C3-алкіл-X, гетCyc^a-X або гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкіл-X, де R^1, R^2, гетAr^1 і гетCyc^a являють собою, як визначено для формули I, і X являє собою відхідний атом або групу (таку як галогенід або трифлат), при цьому кожен з указаних реагентів необов'язково заміщений захисною групою (наприклад, трет-бутилдиметилсилільною групою, якщо група B містить одну або дві додаткові гідроксигрупи). Наприклад, коли B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, сполуку може бути отримано за допомогою приведення в контакт сполуки 22 з C1-C6 алкіл-X, де X являє собою галоген такий як Br або Cl, або відхідну групу, таку як трифлат. Сполуку 20 може бути отримано за допомогою реакції сполучення сполуки 23 з сполукою 10, як описано на схемі 3. Сполуку 21 може бути отримано з сполуки 20 відповідно до способу, описанного для схеми 3.

[00693] Альтернативно, коли група B являє собою, як визначено для формули I, не являє собою гідроген, сполуку 20 може бути отримано шляхом взаємодії сполуки 19 з такою групою, як (C1-C6 алкіл)OH, відповідно заміщений (C1-C3 алкіл)OH, відповідно заміщений (C1-C6 алкіл)OH або гетCyc^aOH (тобто, де гетCyc^a являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з N і O, і необов'язково заміщене OH, C1-C6 алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору) або гідроксиC1-C6-алкіл) в умовах реакції Міцунобу (PPh_3 і диізопропілазодикарбоксилат). Сполука 21 може бути отримана зі сполуки 20 відповідно до способу, описанного для схеми 3.

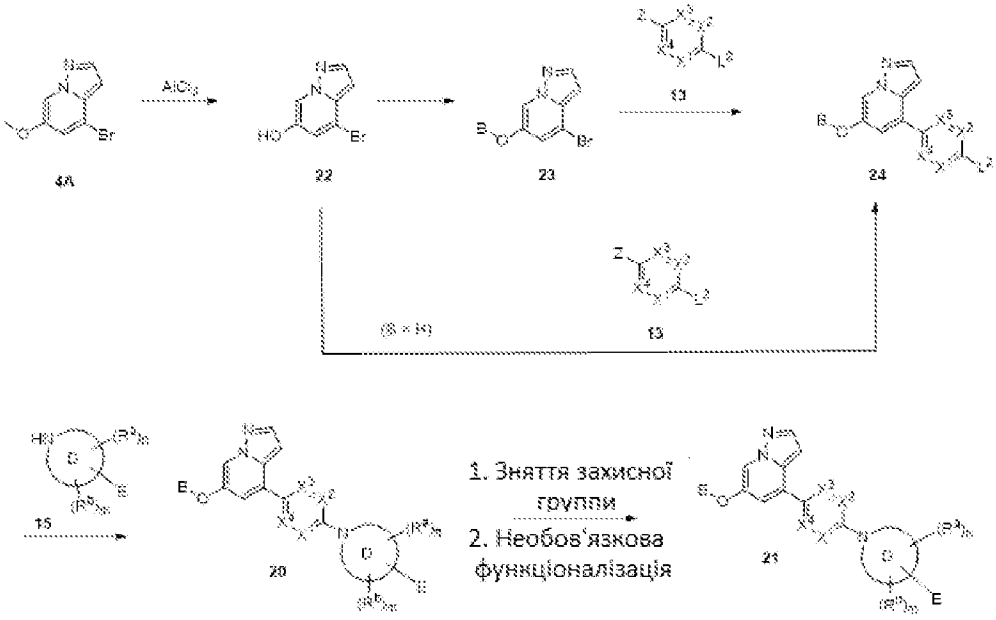


Схема 5

[00694] На схемі 5 проілюстрована альтернативна загальна схема синтезу сполуки 21, де A являє собою CN, і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, n, m і E являють собою, як визначено для формули I.

[00695] Сполуку 22 можна отримати обробкою сполуки 4A (отриманої, наприклад, як описано на схемі 1) трихлоридом алюмінію.

[00696] Коли група B являє собою, як визначено для формули I, не являє собою гідроген, сполуку 23 може бути отримано шляхом приведення в контакт сполуки 22 з реагентом, таким як C1-C6 алкіл-X, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, гідроксиC2-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, дигідроксиC3-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-X необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-X, гетAr^1C1-C3 алкіл-X, (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-X, (гетCyc^a)C1-C3-алкіл-X, гетCyc^a-X або гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкіл-X, де R^1, R^2, гетAr^1 і гетCyc^a являють собою, як визначено для формули I, і X являє собою відхідний атом або групу (таку як галогенід або трифлат), при цьому кожен з указаних реагентів необов'язково заміщений захисною групою (наприклад, трет-бутилдиметилсилільною групою, якщо група B містить одну або дві додаткові гідроксигрупи). Наприклад, коли B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, сполуку може бути отримано за допомогою приведення в контакт сполуки 22 з C1-C6 алкіл-X, де X являє собою галоген такий як Br або Cl, або відхідну групу, таку як трифлат.

[00697] Сполуку 24 може бути отримано приведенням в контакт сполуки 23 з сполукою 13 (де X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I; L^2 являє собою відхідну групу, таку як трифлат або галогенід); Z являє собою -B(OR^x)(OR^y) і R^z і R^y являють собою H або (1-6C)алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-6-членне кільце необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл)), з використанням відповідних умов реакції крос-сполучення, що каталізується паладієм, наприклад умов реакції крос-сполучення Сузукі (наприклад, з використанням паладієвого каталізатора і необов'язкового ліганда в присутності неорганічної основи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ і Na_2CO_3 в діоксані при підвищених температурах).

[00698] Коли B являє собою гідроген, сполуку 24 може бути отримано за допомогою приведення в контакт сполуки 22 безпосередньо з сполукою 13, як описано вище.

[00699] Сполуку 20 може бути отримано приведенням в контакт в умовах реакції сполучення сполуки 24 з сполукою 15, причому кільце D і E являють собою, як визначено для формули I, у відповідних умовах SNAr (наприклад, необов'язково в присутності основи, такої як K_2CO_3 і при підвищеній температурі). Якщо кільце D сполуки 15 містить замісник, який містить первинний або вторинний кільцевої атом нітрогену, атом нітрогену захищають відповідною захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення, і потім захисну групу для аміногрупи можна видалити після реакції сполучення, як описано вище.

[00700] Сполуку 21 може бути отримано з сполуки 20 відповідно до способу, описанного для схеми 3.

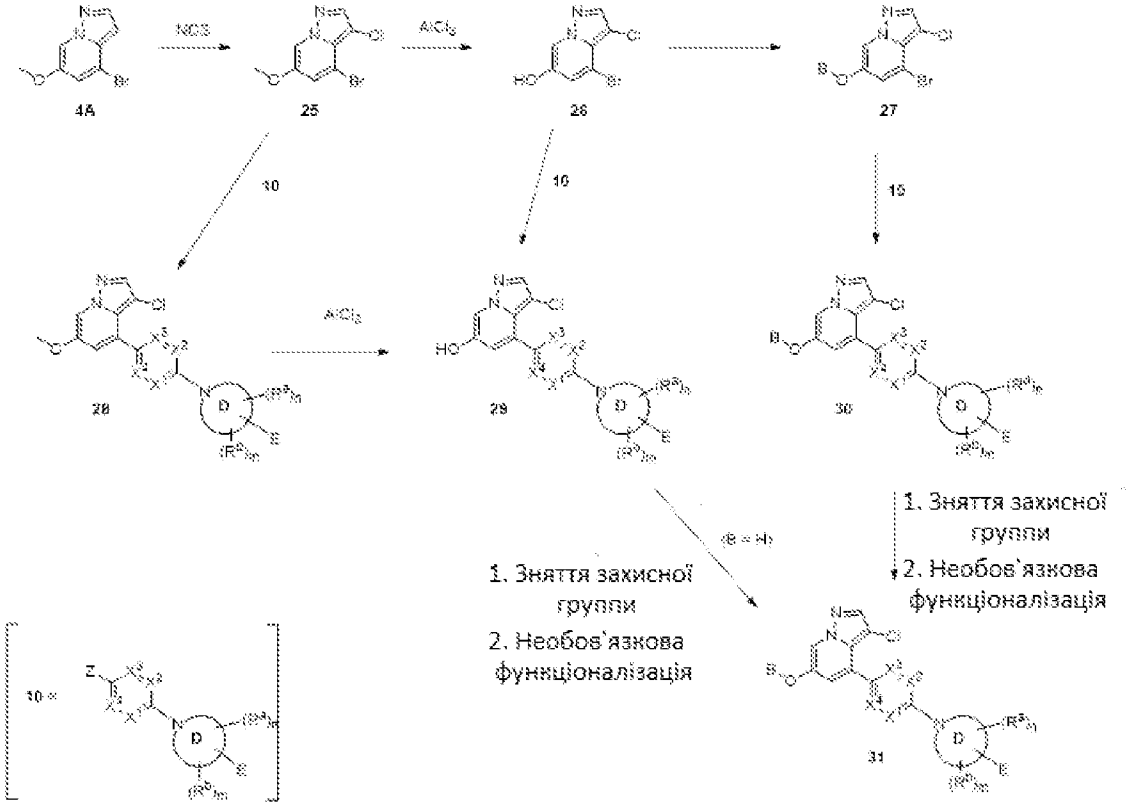


Схема 6

[00701] На схемі 6 проілюстрована загальна схема синтезу сполуки 31, де A являє собою Cl, і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, n, m і E являють собою, як визначено для формули I.

[00702] Сполуку 25 можна отримати обробкою сполуки 4A (отриманої, наприклад, як описано на схемі 1) трихлоридом алюмінію.

[00703] Сполуку 26 можна отримати обробкою сполуки 25 трихлоридом алюмінію.

[00704] Коли група B являє собою, як визначено для формули I, не являє собою гідроген, сполуку 27 може бути отримано шляхом приведення в контакт сполуки 26 з реагентом, таким як C1-C6 алкіл-X, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, гідроксиC2-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, дигідроксиC3-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-X необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-X, гетAr^1C1-C3 алкіл-X, (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-X, (гетCyc^a)C1-C3-алкіл-X, гетCyc^a-X або гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкіл-X, де R^1, R^2, гетAr^1 і гетCyc^a являють собою, як визначено для формули I, і X являє собою відхідний атом або групу (таку як галогенід або трифлат), при цьому кожен з указаних реагентів необов'язково заміщений захисною групою (наприклад, трет-бутилдиметилсилільною групою, якщо група B містить одну або дві додаткові гідроксигрупи). Наприклад, коли B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, сполуку може бути отримано за допомогою приведення в контакт сполуки 26 з C1-C6 алкіл-X, де X являє собою галоген такий як Br або Cl, або відхідну групу, таку як трифлат.

[00705] Сполуки 28 (коли група B являє собою метил), 29 (коли група B являє собою гідроген) і 30 (коли група B не являє собою гідроген) можуть бути отримані шляхом реакції сполучення сполук 25, 26 і 27 відповідно, з відповідним естером боронової кислоти 10 (де кільце D, E, X^1, X^2, X^3 і X^4 являяюьб собою як визначено для формули I; Z являє собою -B(OR^x)(OR^y) і R^z і R^y являє собою H або (1-6C) алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-6-членне кільце, необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраних з (C1-C3 алкіл)), з використанням відповідних умов реакції крос-сполучення, що каталізується паладієм,

наприклад умов реакції сполучення Сузукі (наприклад, паладієвого каталізатора і, необов'язково, ліганда в присутності неорганічної основи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ та Na_2CO_3 в діоксані при підвищених температурах), причому, якщо кільце D заміщене замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^c являють собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений відповідною захисною групою для аміногрупи п ред реакцією сполучення. Захисна група для аміногрупи, якщо вона присутня в замісніку кільця D сполуки 29 або 30 може бути видалена в стандартних умовах (наприклад, Boc-група може бути видалена за допомогою обробки сполуки 1 кислотою, наприклад, HCl), щоб отримати сполуку 31, де E являє собою H .

[00706] Альтернативно, група E може бути функціоналізована (тобто приведена в контакт з або оброблена відповідним реагентом) в стандартних умовах, таких як описано нижче, для отримання сполуки 31, де E являє собою, як визначено для формули I, за винятком випадку, коли E не являє собою гідроген.

[00707] Група E сполук 11, 11a, 16, 19, 20, 29 і 30, проілюстрованих на схемах 1-6, може бути функціоналізована (тобто приведена в контакт з або оброблена відповідним реагентом) для введення групи E, причому E являє собою, як визначено для формули I, за винятком випадку, коли E не являє собою гідроген з використанням стандартних хімічних перетворень, добре відомих спеціалістам в даній області техніки. Термін «функціоналізований», в контексті даного документу, відноситься до стадії, на якій сполукуформули I, приводять у контакт з або обробляють реагентом для отримання сполуки формули I, причому E являє собою, як визначено для формули I, за винятком випадку, коли E не являє собою гідроген.

[00708] Наприклад, похідна аміду (наприклад, де E являє собою $Ar^1C(=O)NR^g$-, гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - p дорівнює 0 або 1, або $R^4R^5NC(=O)NR^g$-) може бути отримана шляхом приведення в контакт сполуки 11, де E являє собою $-NH_2$, з похідною карбонової кислоти, такою як хлорангидрид, в звичайних умовах з утворенням амідного зв'язку, наприклад, в присутності основи (наприклад, основи аміну, такого як DIEA) у відповідному розчиннику (такому як ДХМ), з отриманням функціоналізованої сполуки 12. Альтернативно, сполука 11, де E являє собою $-NH_2$, може приводитися в контакт з карбоновою кислотою з використанням звичайних умов утворення амідного зв'язку, наприклад, шляхом додавання до карбонової кислоти активуючого агента (наприклад, HATU) з подальшим додаванням сполуки 11 в присутності основи ((наприклад, основи аміну, такого як DIEA) у відповідному розчиннику (такому як DMA) з отриманням функціоналізованої сполуки 12. Ті ж хімічні перетворення можуть бути використані у випадках сполук 11a, 16, 19, 20, 29 і 30 з отриманням функціоналізованих сполук 12, 17, 21 і 31.

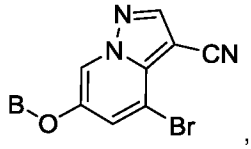
[00709] Як інший приклад, похідна сечовини (наприклад, де E являє собою $R^4R^5NHC(=O)NR^g$-) може бути отримана шляхом приведення в контакт сполуки 11, де E являє собою $-NH_2$, з сполукою формули $R^4R^5N=C(=O)$, де R^4 і R^5 являє собою, як визначено для формули I, в присутності придатної основи (наприклад, DIEA) з отриманням функціоналізованої сполуки 12. Ті ж хімічні перетворення можуть бути використані у випадках сполук 11a, 16, 19, 20, 29 і 30 з отриманням функціоналізованих сполук 12, 17, 21 і 31.

[00710] Як інший приклад, алкокси, арилокси або гетероарилокси похідна (наприклад, де E являє собою (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси, Ar^1O- або гетAr^2O-), може бути отримана шляхом приведення в контакт сполуки 11, де E являє собою гідрокси, з сполукою, яка мають формулу (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-X, Ar^1-X або гетAr^2-X, де X являє собою галоген, в присутності неорганічної основи (наприклад, гідриду лужного металу) наприклад, гідриду натрію або гідрид калію) у відповідному розчиннику (наприклад, апротонному розчиннику, такому як DMA). Ті ж хімічні перетворення можуть бути використані у випадках сполук 11a, 16, 19, 20, 29 і 30 з отриманням функціоналізованих сполук 12, 17, 21 і 31.

[00711] Термін «захисна група для аміногрупи» в контексті даного документу, відноситься до похідного групи, що зазвичай використовують для блокування або захисту аміногрупи, коли проводять реакції з іншими функціональними групами сполуки. Приклади придатних захисних груп для використання в будь-якому із способів, описаних в даному документі, включають карбамати, аміди, алкільні і арильні групи, іміни, а також різноманітні похідні N-гетероатома, які можуть бути видалені для регенерації бажаної аміногрупи. Необмежуючими прикладами захисних груп для аміногрупи є ацетил, трифлуороацетил, трет-бутилоксикарбоніл («Boc»), бензилоксикарбоніл («CBz») і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл («Fmoc»). Додаткові приклади даних груп і інших захисних груп можна знайти в T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

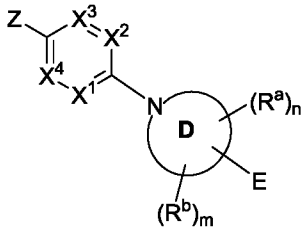
[00712] Відповідно, далі в даному документі запропоновано спосіб отримання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даному документі, який включає:

[00713] (a) для сполуки формули I, де E являє собою H, A являє собою CN, і B, X^1, X^2, X^3, X^4 і кільце D, R^a, R^b, m і n являють собою, як визначено для формули I, сполучення відповідної сполуки 9, формули



9

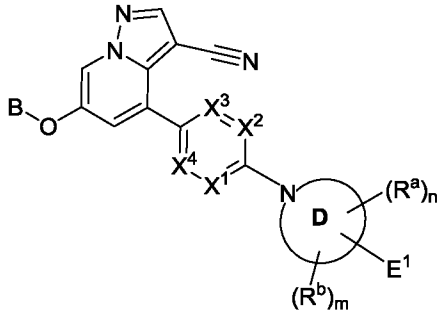
[00714] де B являє собою, як визначено для формули I, з відповідним естером боронової кислоти, що має формулу 10



10

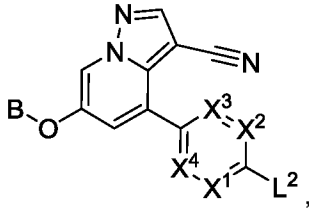
[00715] де Z являє собою -B(OR^x)(OR^y) і R^x і R^y являє собою H або (1-6C) алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють 5-6-членне кільце, необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл), і кільце D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m і n являють собою, як визначено для формули I, де кільце D заміщене замісником R^b, що являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення в присутності паладієвого каталізатора і, необов'язково, ліганда і в присутності основи, необов'язково з подальшим видаленням захисної групи для аміногрупи, якщо вона присутня; або

[00716] (b) для сполуки формули I, де A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I за винятком того, що E не являє собою гідроген, функціоналізацію відповідної сполуки формули



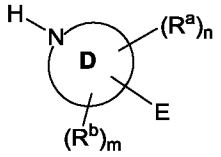
[00717] де кільце D, B, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m і n являють собою, як визначено для формули I, і E^1 являє собою -NH_2 або OH; або

[00718] (c) для сполуки формули I, де A являє собою CN, і кільце B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, приведення в контакт відповідної сполуки формули 14



14

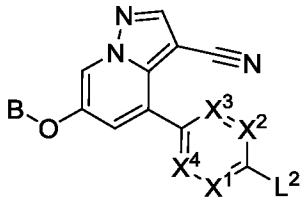
[00719] де кільце D, B, X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I, і L^2 являє собою відхідну групу, таку як галоген або трифлат, з сполукою формули 15



,

[00720] де кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, і де, якщо кільце D заміщено замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення в присутності основи, необов'язково з подальшим видаленням захисної групи для аміногрупи, якщо вона присутня; або

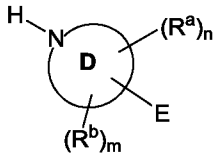
[00721] (d) для сполуки формули I, де E являє собою H, A являє собою CN і B, X^1, X^2, X^3, X^4 і кільце D являють собою, як визначено для формули I, сполучення відповідної сполуки формули 14



14

,

[00722] де L^2 являє собою відхідну групу, і B, X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I, з сполукою формули 15

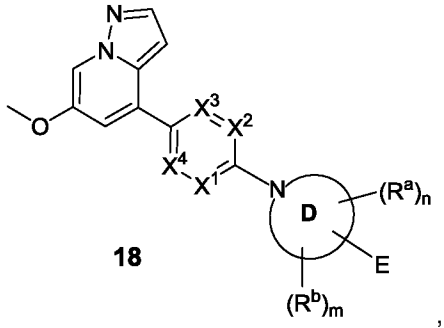


,

15

[00723] де кільце D, R^a, R^b, m і n являють собою, як визначено для формули I, і E являє собою гідроген, де, якщо кільце D заміщено замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений захисною групою для аміногрупи перед реакцією сполучення в присутності основи, необов'язково з подальшим видаленням захисної групи для аміногрупи, якщо вона присутня; або

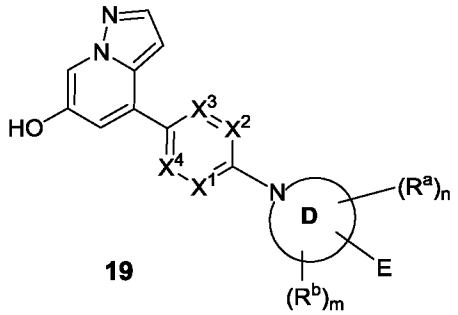
[00724] (e) для сполуки формули I, де A являє собою H, B являє собою H, і X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D і E являють собою, як визначено для формули I, обробку відповідної сполуки формули 18



18

,

[00725] де A являє собою H, B являє собою H і X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, де, якщо кільце D заміщене замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену в R^b може бути захищений захисною групою для аміногрупи, трихлоридом алюмінію з отриманням сполуки 19

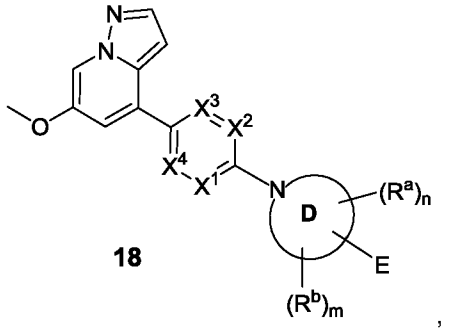


19

[00726] необов'язково з подальшим видаленням захисної групи для аміногрупи, якщо вона присутня; або

[00727] (f) для сполуки формули I, де A являє собою H, і кільце B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I.

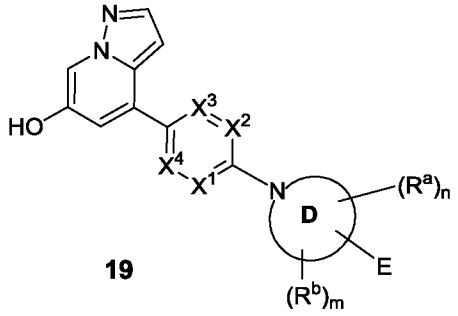
[00728] (i) обробку відповідної сполуки формули 18



18

,

[00729] де A являє собою H і X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, де, якщо кільце D заміщене замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену в R^b може бути захищений віповідною захисною групою для аміногрупи, трихлоридом алюмінію з отриманням сполуки 19

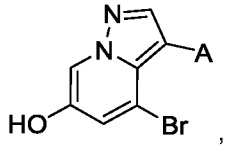


19

;

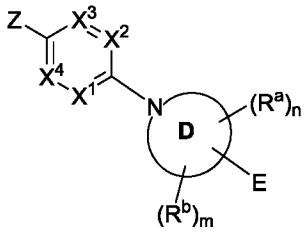
[00730] (ii) приведення в контакт сполуки 19 з C1-C6 алкіл-X, необов'язково заміщеним 1-3 атомами флуору, гідроксиC2-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, дигідроксиC3-C6 алкіл-X, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C3-C6 циклоалкіліденовим кільцем, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкіл-X необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору, (R^1R^2N)C1-C6 алкіл-X, гетАр^{1}C1-C3 алкіл-X, (C3-C6 циклоалкіл)C1-C3 алкіл-X, (гетСус^a)C1-C3 алкілX, гетСус^a-X або гетСус^{a}C(=O)C1-C6 алкіл-X, де R^1, R^2, гетАр^1 і гетСус^a являють собою, як визначено для формули I, і X являє собою відхідний атом або групу, з необов'язковим подальшим видаленням захисної групою для аміногрупи, якщо вона присутня; або

[00731] (g) для сполуки формули I, де A являє собою H, B являє собою H, і X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, сполучення сполуки формули



,

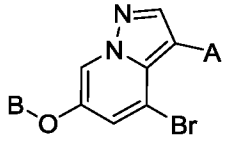
[00732] де A являє собою H або Cl з естером боронової кислоти, що має формулу 10



,

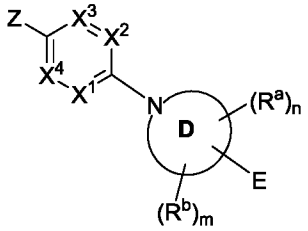
[00733] де Z являє собою -B(OR^x)(OR^y) і R^x і R^y являє собою H або (1-6C) алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють 5-6-членне кільце, необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл), і кільце D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m і n являють собою, як визначено для формули I, де кільце D заміщене замісником R^b, що являє собою R^{c}R^{d}N-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений захисною групою для аміногрупи перед вказаною реакцією сполучення в присутності паладієвого каталізатора і, необов'язково, ліганда і в присутності основи, необов'язково з подальшим видаленням захисної групи для аміногрупи, якщо вона присутня; або

[00734] (h) для сполуки формули I, де A являє собою H або Cl і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, сполучення сполуки формули



,

[00735] де A являє собою H або Cl, з відповідним естером боронової кислоти формули 10

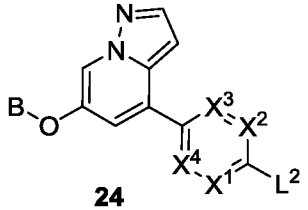


,

10

[00736] де Z являє собою -B(OR^x)(OR^y) і R^x і R^y являє собою H або (1-6C) алкіл, або R^x і R^y разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють 5-6-членне кільце, необов'язково заміщене 1-4 замісниками, вибраними з (C1-C3 алкіл), і кільце D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m і n являють собою, як визначено для формули I, де кільце D заміщене замісником R^b, що являє собою R^{c}R^{d}N-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений захисною групою для аміногрупи перед вказаною реакцією сполучення в присутності паладієвого каталізатора, і необов'язково, ліганда і в присутності основи, необов'язково з подальшим видаленням захисної групи для аміногрупи, якщо вона присутня; або

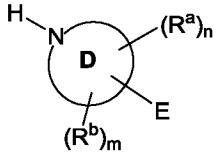
[00737] (i) для сполуки формули I, де A являє собою H і B, X^1, X^2, X^3, X^4, кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, сполучення сполуки формули 24



24

,

[00738] де B, X^1, X^2, X^3 і X^4 являють собою, як визначено для формули I, і L^2 являє собою відхідну групу або атом, з відповідною сполукою формули 15



,

15

[00739] де кільце D, R^a, R^b, m, n і E являють собою, як визначено для формули I, де, якщо

кільце D заміщено замісником R^b, який являє собою R^cR^dN-, де один або обидва з R^c і R^d являє собою гідроген, атом нітрогену R^b може бути захищений захисною групою для аміногрупи, необов'язково з подальшим видаленням захисної групи для аміногрупи, якщо вона присутня; і

[00740] видалення будь-яких додаткових захисних груп, якщо вони присутні, і, необов'язково, утворення її фармацевтично прийнятної солі.

[00741] Термін «захисна група для аміногрупи» в контексті даного документу, відноситься до похідного групи, що зазвичай використовують для блокування або захисту аміногрупи, коли проводять реакції з іншими функціональними групами сполуки. Приклади придатних захисних груп для використання в будь-якому із способів, описаних в даному документі, включають карбамати, аміди, алкільні і арильні групи, іміни, а також різноманітні похідні N-гетероатома, які можуть бути видалені для регенерації бажаної аміногрупи. Необмежуючими прикладами захисних груп для аміногрупи є ацетил, трифлуороацетил, трет-бутилоксикарбоніл («Boc»), бензилоксикарбоніл («CBz») і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл («Fmoc»). Додаткові приклади даних груп і інших захисних груп можна знайти в T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

[00742] Гідроксигрупи можуть бути захищені будь-якою зручною захисної групою для гідроксигрупи, наприклад, як описано в T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006. Приклади включають бензил, тритил, силілові етери тощо.

[00743] Атоми нітрогену в сполуках, описаних в будь-якому з указаних вище способів, можуть бути захищені будь-якою зручною захисною групою для атома нітрогену, наприклад, як описано в Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Приклади захисних груп для атома нітрогену включають ацильні і алкоксикарбонільні групи, такі як трет-бутоксикарбоніл (BOC), феноксикарбоніл і [2-(триметилсиліл)етокси]метил (SEM).

[00744] Здатність досліджуваних сполук діяти в якості інгібіторів RET може бути продемонстрована за допомогою аналізу, описаного у прикладі A. Значення IC_{50} представлено у таблиці 5.

[00745] У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки демонструють ефективне та вибіркове інгібування RET. Наприклад, запропоновані у цьому документі сполуки демонструють наномолярну активність проти RET дикого типу та обраних мутантів RET, включаючи злиття KIF5B-RET і мутацію гена-«воротаря» V804M, з мінімальною активністю проти споріднених кіназ.

[00746] У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати вибірково націлені на RET-кіназу. Наприклад, сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват можуть бути вибірково націлені на RET-кіназу у порівнянні з іншими кіназними або не-кіназними мішенями.

[00747] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват демонструють щонайменше 30-кратну вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з іншою кіназою. Наприклад, сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват демонструють щонайменше 40-кратну вибірковість; щонайменше 50-кратну вибірковість; щонайменше 60-кратну вибірковість; щонайменше 70-кратну вибірковість; щонайменше 80-кратну вибірковість; щонайменше 90-кратну вибірковість; щонайменше 100-кратну вибірковість; щонайменше 200-кратну вибірковість; щонайменше 300-кратну вибірковість; щонайменше 400-кратну вибірковість; щонайменше 500-кратну вибірковість; щонайменше 600-кратну вибірковість; щонайменше 700-кратну вибірковість; щонайменше 800-кратну вибірковість; щонайменше 900-кратну вибірковість; або щонайменше 1000-кратну вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з іншою кіназою. У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з іншою кіназою визначають у клітинному аналізі (наприклад, запропонованому у цьому документі клітинному аналізі).

[00748] У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки можуть демонструвати вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з KDR-кіназою (наприклад, VEGFR2). У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з KDR-кіназою спостерігають без втрати ефективності мутанта-воротаря. У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість у порівнянні з KDR-кіназою являє собою щонайменше 10-кратну (наприклад, щонайменше 40-кратну вибірковість; щонайменше 50-кратну вибірковість; щонайменше 60-кратну вибірковість; щонайменше 70-кратну вибірковість; щонайменше 80-кратну вибірковість; щонайменше 90-кратну вибірковість; щонайменше 100-кратну вибірковість; щонайменше 150-кратну вибірковість; щонайменше 200-кратну вибірковість; щонайменше 250-кратну вибірковість; щонайменше 300-кратну вибірковість; щонайменше 350-кратну

вибірковість; або щонайменше 400-кратну вибірковість) у порівнянні з інгібуванням KIF5B-RET (тобто сполуки були ефективнішими проти KIF5B-RET, ніж проти KDR). У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з KDR-кіназою є приблизно 30-кратною. У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з KDR-кіназою є приблизно 100-кратною. У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з KDR-кіназою є приблизно 150-кратною. У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість щодо RET-кінази у порівнянні з KDR-кіназою є приблизно 400-кратною. Не обмежуючись будь-якою теорією, вважається, що ефективне інгібування KDR-кінази є звичайною характеристикою серед мультикіназних інгібіторів (MKI), які націлені на RET, і може бути джерелом дозолімітуючої токсичності, спостережуваної у разі застосування таких сполук.

[00749] У деяких варіантах реалізації винаходу інгібування V804M було аналогічним спостережуваному для RET дикого типу. Наприклад, інгібування V804M перевищувало інгібування RET дикого типу у близько 2 рази (наприклад, у близько 5 разів, близько 7 разів, близько 10 разів) (тобто сполуки були однаково ефективними проти RET дикого типу і V804M). У деяких варіантах реалізації винаходу вибірковість щодо RET-кінази дикого типу або V804M у порівнянні з іншою кіназою визначають у клітинному аналізі (наприклад, запропонованому у цьому документі клітинному аналізі). У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки демонструють вибіркову цитотоксичність щодо RET-мутантних клітин.

[00750] У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки демонструють проникнення у головний мозок і/або центральну нервову систему (ЦНС). Такі сполуки здатні проходити через гематоенцефалічний бар'єр і інгібувати RET-кіназу у головному мозку і/або інших структурах ЦНС. У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки здатні проходити через гематоенцефалічний бар'єр у терапевтично ефективній кількості. Наприклад, лікування пацієнта з раком (наприклад, RET-асоційованим раком, таким як RET-асоційований рак головного мозку або ЦНС) може включати введення (наприклад, пероральне введення) сполуки пацієнту. У деяких таких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки застосовні для лікування первинної пухлини головного мозку або метастазів головного мозку.

[00751] У деяких таких варіантах реалізації винаходу сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати демонструють одне або більше з високої міри всмоктування у ШКТ, низької швидкості виведення та низького потенціалу щодо взаємодії між лікарськими препаратами.

[00752] Сполуки формули I застосовні для лікування захворювань і порушень, які можна лікувати інгібітором RET-кінази, таких як RET-асоційовані захворювання та порушення, наприклад, проліферативні порушення, такі як раки, включаючи гематологічні раки та солідні пухлини, а також шлунково-кишкові порушення, такі як СПК.

[00753] У контексті цього документу терміни «лікувати» або «лікування» відносяться до терапевтичних або паліативних заходів. Сприятливі або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються цим, послаблення, повне або часткове, симптомів, пов'язаних із захворюванням, або порушенням, або патологічним станом, зниження міри захворювання, стабілізацію (тобто відсутність погіршення) стану захворювання, гальмування або уповільнення прогресування захворювання, зменшення інтенсивності або тимчасове полегшення стану захворювання (наприклад, одного або більше симптомів захворювання) і ремісію (як часткову, так і повну), які може бути виявлено або не може бути виявлено. «Лікування» також означає подовження тривалості життя у порівнянні з очікуваною тривалістю життя у відсутності лікування.

[00754] У контексті цього документу взаємозамінно використовувані терміни «суб'єкт», «індивід» або «пацієнт» відносяться до будь-якої тварини, включаючи ссавців, таких як миші, щури, інші гризуни, кролики, собаки, кішки, свині, велика рогата худоба, вівці, коні, примати та люди. У деяких таких варіантах реалізації винаходу пацієнт є людиною. У деяких таких варіантах реалізації винаходу суб'єкт відчував і/або демонстрував щонайменше один симптом захворювання або порушення, яке підлягає лікуванню і/або запобіганню. У деяких таких варіантах реалізації винаходу суб'єкта було визначено або діагностовано як такого, що має рак з дисрегуляцією гена RET, RET-білка, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (RET-асоційований рак) (наприклад, за визначенням за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA аналізу або набору). У деяких таких варіантах реалізації винаходу суб'єкт має пухлину, позитивну щодо дисрегуляції гена RET, RET-білка, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (наприклад, за визначенням за допомогою схваленого регуляторним органом аналізу або набору). Суб'єкт може бути

суб'єктом з пухлиною (-ами), позитивною (-ими) щодо дисрегуляції гена RET, RET-білка, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (наприклад, визначеної (-их) як позитивна (-і) за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA аналізу або набору). Суб'єкт може бути суб'єктом, пухлини якого характеризуються дисрегуляцією гена RET, RET-білка, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (наприклад, у разі визначення такої характеристики пухлини за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA аналізу або набору). У деяких таких варіантах реалізації винаходу у суб'єкта припускається наявність RET-асоційованого раку. У деяких таких варіантах реалізації винаходу суб'єкт має історію хвороби, в якій зазначено, що суб'єкт має пухлину, яка характеризується дисрегуляцією гена RET, RET-білка, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (і, необов'язково, в історії хвороби зазначено, що суб'єкта необхідно лікувати будь-якою із запропонованих у цьому документі композицій). У деяких таких варіантах реалізації винаходу пацієнт є педіатричним пацієнтом.

[00755] У контексті цього документу термін «педіатричний пацієнт» відноситься до пацієнта віком менше 21 року на момент постановки діагнозу або лікування. Термін «педіатричний» можна додатково розділити на різні субпопуляції, включаючи: новонароджених (з моменту народження та впродовж першого місяця життя); дітей молодшого віку (від 1 місяця до двох років); дітей (від двох років до 12 років); і підлітків (від 12 років до 21 року (аж до, але не включаючи, двадцять другого дня народження)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; і Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. У деяких таких варіантах реалізації винаходу вік педіатричного пацієнта складає від моменту народження та впродовж перших 28 днів життя, від 29 днів до менш ніж двох років, від двох років до менш ніж 12 років або від 12 років до 21 року (аж до, але не включаючи, двадцять другого дня народження). У деяких таких варіантах реалізації винаходу вік педіатричного пацієнта складає від моменту народження та впродовж перших 28 днів життя, від 29 днів до менш ніж 1 року, від одного місяця до менш ніж чотирьох місяців, від трьох місяців до менш ніж семи місяців, від шести місяців до менш ніж 1 року, від 1 року до менш ніж 2 років, від 2 років до менш ніж 3 років, від 2 років до менш ніж сім років, від 3 років до менш ніж 5 років, від 5 років до менш ніж 10 років, від 6 років до менш ніж 13 років, від 10 років до менш ніж 15 років або від 15 років до менш ніж 22 років.

[00756] У певних варіантах реалізації винаходу сполуки формули I застосовні для запобігання захворюванням і порушенням, визначеним у цьому документі (наприклад, автоімунним захворюванням, запальним захворюванням і раку). У контексті цього документу термін «запобігання» означає запобігання появі, повторній появі або поширенню, повному або частковому, описаного у цьому документі захворювання або патологічного стану або їх симптому.

[00757] У контексті цього документу термін «RET-асоційоване захворювання або порушення» відноситься до захворювань або порушень, які пов'язані або характеризуються дисрегуляцією гена RET, RET-кінази (що також називається у цьому документі білком RET-кінази), або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого (наприклад, будь-якого одного або більше) з них (наприклад, будь-якими описаними у цьому документі типами дисрегуляції гена RET, RET-кінази, домену RET-кінази, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них). Необмежуючі приклади RET-асоційованого захворювання або порушення включають, наприклад, рак і шлунково-кишкові порушення, такі як синдром подразненого кишечнику (СПК).

[00758] У контексті цього документу термін «RET-асоційований рак» відноситься до раків, які пов'язані або характеризуються дисрегуляцією гена RET, RET-кінази (що також називається у цьому документі білком RET-кінази), або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. Необмежуючі приклади RET-асоційованих раків описано у цьому документі.

[00759] Вираз «дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них» відноситься до генетичної мутації (наприклад, транслокації гена RET, яка призводить до експресії злитого білка, делеції у гені RET, яка призводить до експресії RET-білка, який містить делецію щонайменше однієї амінокислоти у порівнянні з білком RET дикого типу, мутації у гені RET, яка призводить до експресії RET-білка з однією або більше точковими мутаціями, або версії мРНК RET з альтернативним сплайсингом, яка призводить до отримання RET-білка, що має делецію щонайменше однієї амінокислоти у RET-білку у порівнянні з RET-білком дикого типу) або ампліфікації гена RET, яка призводить до надекспресії RET-білка, або аутокринної активності у результаті надекспресії гена RET у клітині, яка призводить до патогенного підвищення активності кіназного домену RET-білка (наприклад, конститутивно активного кіназного домену RET-білка) у клітині. В якості іншого прикладу дисрегуляція гена

RET, RET-білка або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них може бути мутацією у гені RET, що кодує RET-білок, який є конститутивно активним або характеризується підвищеною активністю у порівнянні з білком, що кодується геном RET, який не містить мутацію. Наприклад, дисрегуляція гена RET, RET-білка або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них може бути результатом транслокації гена або хромосоми, що призводить до експресії злитого білка, який містить першу частину RET, яка містить функціональний кіназний домен, і другу частину білка-партнера (тобто такого, що не є RET). У деяких прикладах дисрегуляція гена RET, RET-білка або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них може бути результатом генної транслокації одного гена RET з іншим відмінним від RET геном. Необмежуючі приклади злитих білків описано у таблиці 1. Необмежуючі приклади точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази описано у таблиці 2. Додаткові приклади мутацій у білку RET-кінази (наприклад, точкових мутацій) представлені мутаціями резистентності до інгібіторів RET. Необмежуючі приклади мутацій резистентності до інгібіторів RET описано у таблицях 3 і 4.

[00760] Термін «дикий тип» або «дикого типу» описує нуклеїнову кислоту (наприклад, ген RET або мРНК RET) або білок (наприклад, RET-білок), які можна виявити у суб'єкта, що не має RET-асоційованого захворювання, наприклад, RET-асоційованого раку (і, необов'язково, також не схильного до підвищеного ризику розвитку RET-асоційованого захворювання і/або не має припустимого RET-асоційованого захворювання), або можна виявити у клітині або тканині від суб'єкта, що не має RET-асоційованого захворювання, наприклад, RET-асоційованого раку (і, необов'язково, також не схильного до підвищеного ризику розвитку RET-асоційованого захворювання і/або не має припустимого RET-асоційованого захворювання).

[00761] Термін «регуляторний орган» відноситься до державного органу, що схвалює медичне застосування фармацевтичних агентів у країні. Наприклад, необмежуючим прикладом регуляторного органу є Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA).

[00762] У цьому документі запропоновано спосіб лікування раку (наприклад, RET-асоційованого раку) у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції. Наприклад, у цьому документі представлено способи лікування RET-асоційованого раку, у пацієнта, що потребує такого лікування, причому спосіб включає a) виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від пацієнта; і b) введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність одного або більше злитих білків. Необмежуючі приклади злитих білків гена RET описано у таблиці 1. У деяких варіантах реалізації винаходу злитий білок являє собою KIF5B-RET. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази. Необмежуючі приклади точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази описано у таблиці 2. У деяких варіантах реалізації винаходу точкові мутації/вставки/делеції у білку RET-кінази обрані з групи, що складається з M918T, M918V, C634W, V804L і V804M. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку формули I обрано з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819.

[00763] У деяких варіантах реалізації будь-яких способів або застосувань, описаних у цьому документі, рак (наприклад, RET-асоційований рак) являє собою гематологічний рак. У деяких варіантах реалізації будь-яких способів або застосувань, описаних у цьому документі, рак (наприклад, RET-асоційований рак) являє собою солідну пухлину. У деяких варіантах реалізації будь-яких способів або застосувань, описаних у цьому документі, рак (наприклад,

RET-асоційований рак) являє собою рак легенів (наприклад, дрібноклітинний рак легенів або недрібноклітинний рак легенів), папілярний рак щитовидної залози, медулярний рак щитовидної залози, диференційований рак щитовидної залози, рецидивуючий рак щитовидної залози, рефрактерний диференційований рак щитовидної залози, аденокарциному легенів, карциному з клітин бронхіол легенів, множинні ендокринні неоплазії типу 2A або 2B (MEN2A або MEN2B відповідно), феохромоцитому, паращитовидну гіперплазію, рак молочної залози, колоректальний рак (наприклад, метастатичний колоректальний рак), папілярну нирково-клітинну карциному, гангліонейроматоз шлунково-кишкової слизової оболонки, запальну міофібробластну пухлину або рак шийки матки. У деяких варіантах реалізації будь-яких способів або застосувань, описаних у цьому документі, рак (наприклад, RET-асоційований рак) обрано з наступної групи: гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ), рак у підлітків, адренокортикальна карцинома, рак анального каналу, рак апендиксу, астроцитома, атипова тератоїдно-рабдоїдна пухлина, базальноклітинна карцинома, рак жовчної протоки, рак сечового міхура, рак кісток, гліома стовбуру головного мозку, пухлина головного мозку, рак грудей, бронхіальна пухлина, лімфома Беркітта, карциноїдна пухлина, карцинома невідомої первинної локалізації, пухлини серця, рак шийки матки, дитячий рак, хордома, хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), хронічні мієлопроліферативні новоутворення, рак товстої кишки, колоректальний рак, краніофарингіома, шкірна Т-клітинна лімфома, рак жовчної протоки, протокова карцинома in situ, ембріональні пухлини, рак ендометрію, епендимома, рак стравоходу, естезіонейробластома, саркома Юінга, екстракраніальна ембріонально-клітинна пухлина, позагонадна ембріонально-клітинна пухлина, рак позапечінкової жовчної протоки, рак ока, рак фаллопієвої труби, фіброзна гістиоцитома кісток, рак жовчного міхура, рак шлунку, шлунково-кишкова карциноїдна пухлина, шлунково-кишкові стромальні пухлини (ШКСП), ембріонально-клітинна пухлина, гестаційна трофобластична хвороба, гліома, волосатоклітинна пухлина, волосатоклітинний лейкоз, рак голови та шиї, рак серця, печінково-клітинний рак, гістиоцитоз, лімфома Ходжкіна, гіпофарингіальний рак, інтраокулярна меланома, пухлини з острівцевих клітин, нейроендокринні пухлини підшлункової залози, саркома Капоші, рак нирки, гістиоцитоз клітин Лангерганса, рак гортані, лейкоз, рак губ і порожнини рота, рак печінки, рак легенів, лімфома, макроглобулінемія, злоякісна фіброзна гістиоцитома кістки, остеокарцинома, меланома, карцинома клітин Меркеля, мезотеліома, метастатичний плоскоклітинний рак шиї, карцинома органів серединної лінії, рак ротової порожнини, синдром множинної ендокринної неоплазії, множинна мієлома, грибоподібний мікоз, мієлодиспластичні синдроми, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні новоутворення, мієлогенний лейкоз, мієлоїдний лейкоз, множинна мієлома, мієлопроліферативні новоутворення, рак носової порожнини та додаткових пазух носу, рак носоглотки, нейробластома, неходжкінська лімфома, недрібноклітинний рак легенів, рак рота, рак порожнини рота, рак губ, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яєчника, рак підшлункової залози, папіломатоз, параганглюма, рак додаткових пазух носу та носової порожнини, рак паращитовидної залоза, рак статевого члену, рак глотки, феохромоситома, рак гіпофізу, новоутворення з плазматичних клітин, плевропульмональна бластома, вагітність і рак грудей, первинна лімфома центральної нервової системи, первинний рак черевної порожнини, рак передміхурової залози, рак прямої кишки, нирково-клітинний рак, ретинобластома, рабдоміосаркома, рак слинної залози, саркома, синдром Сезарі, рак шкіри, дрібноклітинний рак легенів, рак тонкого кишечнику, саркома м'яких тканин, плоскоклітинна карцинома, плоскоклітинний рак шиї, рак шлунку, Т-клітинна лімфома, рак яєчка, рак горла, тимома та карцинома тимуса, рак щитовидної залози, перехідно-клітинний рак ниркової лоханки та сечоводу, карцинома невідомої первинної локалізації, рак уретри, рак матки, саркома матки, рак піхви, рак вульви та пухлина Вільмса.

[00764] У деяких варіантах реалізації винаходу гематологічний рак (наприклад, гематологічні раки, що є RET-асоційованими раками) обрано з групи, що складається з лейкозу, лімфом (неходжкінської лімфоми), хвороби Ходжкіна (яка також називається лімфомою Ходжкіна) і мієломи, наприклад, гострого лімфоцитарного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), гострого промієлоцитарного лейкозу (ГПЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХММЛ), хронічного нейтрофільного лейкозу (ХНЛ), гострого недиференційованого лейкозу (ГНЛ), анапластичної крупноклітинної лімфоми (АККЛ), пролімфоцитарного лейкозу (ПМЛ), ювенільного мієломоноцитарного лейкозу (ЮММЛ), дорослого Т-клітинного ГЛЛ, ГМЛ з трилінійною мієлодисплазією (змішана лінія ГМЛ/ТМД), лейкозу змішаного походження (ЛЗП), мієлодиспластичних синдромів (МДС), мієлопроліферативних порушень (МПП) і множинної мієломи (ММ). Додаткові приклади гематологічних раків включають мієлопроліферативні

порушення (МПП), такі як поліцитемія віра (ПВ), есенціальна тромбоцитопенія (ЕТ) і первинний ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ/ІПФ/ПМФ). В одному варіанті реалізації винаходу гематологічний рак (наприклад, гематологічний рак, що є RET-асоційованим раком) являє собою ГМЛ або ХММЛ.

[00765] У деяких варіантах реалізації винаходу рак (наприклад, RET-асоційований рак) являє собою солідну пухлину. Приклади солідних пухлин (наприклад, солідних пухлин, що є RET-асоційованими раками) включають, наприклад, рак щитовидної залози (наприклад, папілярний рак щитовидної залози, медулярний рак щитовидної залози), рак легенів (наприклад, аденокарциному легенів, дрібноклітинний рак легенів), рак підшлункової залози, протокову карциному підшлункової залози, рак молочної залози, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак передміхурової залози, нирково-клітинний рак, пухлини голови та шиї, нейробластому та меланому. Дивіться, наприклад, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

[00766] У деяких варіантах реалізації винаходу рак обрано з групи, що складається з раку легенів, папілярного раку щитовидної залози, медулярного раку щитовидної залози, диференційованого раку щитовидної залози, рецидивуючого раку щитовидної залози, рефрактерного диференційованого раку щитовидної залози, множинної ендокринної неоплазії типу 2A або 2B (MEN2A або MEN2B відповідно), феохромоцитоми, гіперплазії паращитовидної залози, раку молочної залози, колоректального раку, папілярного нирково-клітинного раку, гангліонейроматозу шлунково-кишкової слизової оболонки та раку шийки матки.

[00767] У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт є людиною.

[00768] Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати також застосовні для лікування RET-асоційованого раку.

[00769] Відповідно, у цьому документі також запропоновано спосіб лікування пацієнта, у якого діагностовано або якого визначено як такого, що має RET-асоційований рак, наприклад, будь-який з типових RET-асоційованих раків, описаних у цьому документі, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції за визначенням цього документу.

[00770] Дисрегуляція RET-кінази, гена RET або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого (наприклад, будь-якого одного або більше) з них може сприяти онкогенезу. Наприклад, дисрегуляція RET-кінази, гена RET або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них може являти собою транслокацію, надекспресію, активацію, ампліфікацію або мутацію RET-кінази, гена RET або домену RET-кінази. Транслокація може включати транслокації за участю домену RET-кінази, мутації можуть включати мутації за участю сайту зв'язування ліганда RET, а ампліфікація може відбуватися з геном RET. Інші варіанти дисрегуляції можуть включати сплайс-варіанти мРНК RET і аутокринну/паракринну сигналізацію RET, які також можуть сприяти онкогенезу.

[00771] У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає надекспресію RET-кінази дикого типу (наприклад, яка призводить до аутокринної активації). У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, білка RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає надекспресію, активацію, ампліфікацію або мутацію у хромосомному сегменті, який містить ген RET або його частину, включаючи, наприклад, частину кіназного домену або частину, здатну проявляти кіназну активність.

[00772] У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, білка RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає одну або більше хромосомних транслокацій або інверсій, що призводять до злиття гена RET. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, білка RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них є результатом генетичних транслокацій, у яких експресований білок є злитим білком, що містить залишки відмінного від RET білка-партнера і містить мінімум функціонального домену RET-кінази.

[00773] Необмежуючі приклади білків злиття RET наведено у таблиці 1.

[00774]

Таблиця 1

Типові партнери зі злиття RET і види раку

Партнер зі злиття	Необмежуючі типові RET-асоційовані раки
BCR	Хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ)
CLIP1	Аденокарцинома
KIF5B	НДКРЛ, рак яєчника, шпіцоїдні новоутворення; аденокарцинома легенів[3, 4, 14, 28]; аденоплоскоклітинні карциноми[15]
CCDC6 (що також називається PTC1, D10S170 або H4)	НМКРЛ, рак товстої кишки, папілярний рак щитовидної залози; аденокарциноми; аденокарцинома легенів; метастатичний колоректальний рак[5]; аденоплоскоклітинні карциноми[15], рак молочної залози[30]
PTC1ex9 (нова перебудова CCDC6)	Метастатичний папілярний рак щитовидної залози[2]
NCOA4 (що також називається PTC3, ELE1 і RFG)	Папілярний рак щитовидної залози[21], НДКРЛ, рак товстої кишки, рак слинних залоз, метастатичний колоректальний рак[5]; аденокарцинома легенів[15]; аденоплоскоклітинні карциноми[15] дифузний склерозуючий варіант папілярного раку щитовидної залози[16], рак молочної залози[30], ацинарно-клітинна карцинома[32], мамарний аналог секреторної карциноми[33]
TRIM33 (що також називається PTC7 і RFG7)	НДКРЛ, папілярний рак щитовидної залози
ERC1 (що також називається ELKS)	Папілярний рак щитовидної залози, рак молочної залози
FGFR1OP	ХММЛ, первинний мієлофіброз з вторинним гострим мієлоїдним лейкозом
MBD1 (також відомий як PCM1)	Папілярний рак щитовидної залози
RAB61P2	Папілярний рак щитовидної залози
PRKAR1A (що також називається PTC2)	Папілярний рак щитовидної залози
TRIM24 (що також називається PTC6)	Папілярний рак щитовидної залози
KTN1 (що також називається PTC8)	Папілярний рак щитовидної залози
GOLGA5 (що також називається PTC5)	Папілярний рак щитовидної залози, шпіцоїдні новоутворення
HOOK3	Папілярний рак щитовидної залози
KIAA1468 (що також називається PTC9 і RFG9)	Папілярний рак щитовидної залози, аденокарцинома легенів[8, 12]
TRIM27 (що також називається RFP)	Папілярний рак щитовидної залози
AKAP13	Папілярний рак щитовидної залози
FKBP15	Папілярний рак щитовидної залози
SPECC1L	Папілярний рак щитовидної залози; карцинома щитовидної залози
TBL1XR1	Папілярний рак щитовидної залози; карцинома щитовидної залози
CEP55	Дифузний рак шлунку[7]
CUX1	Аденокарцинома легенів
ACBD5	Папілярна карцинома щитовидної залози
MYH13	Медулярна карцинома щитовидної залози[1]
Неописаний	Запальна міофібробластична пухлина[6]
PIBF1	Карцинома з клітин бронхіол легенів[9]
KIAA1217 (що також називається SKT)	Папілярний рак щитовидної залози[10, 13] Аденокарцинома легенів[14] НДКРЛ[14]
MPRIP	НДКРЛ[11]
HRH4-RET	Рак щитовидної залози і/або папілярна карцинома щитовидної залози[17]
Ria-RET	Рак щитовидної залози і/або папілярна карцинома щитовидної залози[17]
RFG8	Папілярна карцинома щитовидної залози[18]
FOXP4	Аденокарцинома легенів[19]
MYH10	Інфантильний міофіброматоз[20]
HTIF1	Різні[22]
TIF1G	Різні[22]
H4L	Різні[22]

Таблиця 1

Типові партнери зі злиття RET і види раку

Партнер зі злиття	Необмежуючі типові RET-асоційовані раки
PTC4 (нова перебудова NCO4/ELE1)	Папілярний рак щитовидної залози[23]
FRMD4A	НДКРЛ[24]
SQSTM1	Папілярна карцинома щитовидної залози[25]
AFAP1L2	Папілярна карцинома щитовидної залози[25]
AFAP1	НДКРЛ[31]
PPFIBP2	Папілярна карцинома щитовидної залози[25]
EML4	Папілярний рак щитовидної залози[26]
PARD3	НДКРЛ[27]
UVELD	Папілярний рак щитовидної залози[29]
RASGEF1A	Рак молочної залози[30]
TEL	In vitro[34]
RUFY1	Колоректальний рак[35]
OLFM4	Рак тонкого кишечнику[36]
UEVLD	Папілярна карцинома щитовидної залози[37]
DLG5	Неанапластичний рак щитовидної залози (НАЩЗ)[38]
RRBP1	Рак товстої кишки[39]

[1] Grubbs et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100:788-793, 2015.
[2] Halkova et al., Human Pathology 46:1962-1969, 2015.
[3] Патент США № 9297011
[4] Патент США № 9216172
[5] Le Rolle et al., Oncotarget. 6(30):28929-37, 2015.
[6] Antonescu et al., Am J Surg Pathol. 39(7):957-67, 2015.
[7] Публікація заявки на патент США № 2015/0177246.
[8] Публікація заявки на патент США № 2015/0057335.
[9] Публікація заявки на патент Японії № 2015/109806A.
[10] Публікація заявки на патент Китаю № 105255927A.
[11] Fang, et al. Journal of Thoracic Oncology 11.2 (2016): S21-S22.
[12] Публікація європейської патентної заявки № EP3037547A1.
[13] Lee et al., Oncotarget. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, опубліковано в електронному вигляді до друку, 2016.
[14] Saito et al., Cancer Science 107:713-720, 2016.
[15] Pirker et al., Transl. Lung Cancer Res. 4(6):797-800, 2015.
[16] Joung et al., Histopathology 69(1):45-53, 2016.
[17] Публікація патентної заявки PCT № WO 2016/141169.
[18] Klugbauer et al., Cancer Res., 60(24):7028-32, 2000.
[19] Bastien et al., Journal of Molecular Diagnostics, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.
[20] Rosenzweig et al., Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.
[21] Su et al., PLoS One, 11(111): e0165596, 2016.
[22] Патент США № 9487491.
[23] Fugazzola et al., Oncogene, 13(5):1093-7, 1996.
[24] Velcheti et al., J Thorac Oncol., 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.
[25] Iyama et al., Thyroid, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017.
[26] Demeure et al., World J Surg.. 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.
[27] Sabari et al., Oncoscience, Advance Publications,www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.
[28] Публікація заявки на патент США № 2017/0014413.
[29] Lu et al., Oncotarget, doi: 10.18632/oncotarget.17412, [електронна публікація до друку], 2017.
[30] Hirshfield et al., Cancer Research, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.
[31] Morgensztern et al., Journal of Thoracic Oncology, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number: P1.07-035, Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016.

[32] Dogan et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.
[33] Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.
[34] Публікація патентної заявки PCT № WO 2017/146116.
[35] Публікація патентної заявки PCT № WO 2017/122815.
[36] Reeser et al., J. Mol. Diagn., 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.
[37] Lu et al., Oncotarget, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.
[38] Ibrahimpasic et al., Clin. Cancer Res., doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.
[39] Kloosterman et al., Cancer Res., 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

[00775] У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше делецій (наприклад, делеції амінокислоти у позиції 4), вставок або точкових мутацій у RET-кіназі. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність делеції одного або більше залишків RET-кінази, що призводить до конститутивної активності домену RET-кінази.

[00776] У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає щонайменше одну точкову мутацію у гені RET, яка призводить до отримання RET-кінази, яка має одну або більше амінокислотних замін, вставок або делецій у порівнянні з RET-кіназою дикого типу (дивіться, наприклад, точкові мутації, перелічені у таблиці 2).

[00777]

Таблиця 2

.

Точкові мутації/вставки/делеції, що активують білок RET-кінази

Типові точкові мутації RET
Амінокислотна позиція 2
Амінокислотна позиція 3
Амінокислотна позиція 4
Амінокислотна позиція 5
Амінокислотна позиція 6
Амінокислотна позиція 7
Амінокислотна позиція 8
Амінокислотна позиція 11
Амінокислотна позиція 12
Амінокислотна позиція 13
Амінокислотна позиція 20
Амінокислотна позиція 32 (наприклад, S32L)
Амінокислотна позиція 34 (наприклад, D34S)
Амінокислотна позиція 40 (наприклад, L40P)
Амінокислотна позиція 56 (наприклад, L56M)[30]
Амінокислотна позиція 64 (наприклад, P64L)
Амінокислотна позиція 67 (наприклад, R67H)
Амінокислотна позиція 114 (наприклад, R114H)
Амінокислотна позиція 136 (наприклад, глутамінова кислота на стоп-кодон)
Амінокислотна позиція 145 (наприклад, V145G)
Амінокислотна позиція 180 (наприклад, аргінін на стоп-кодон)
Амінокислотна позиція 200
Амінокислотна позиція 292 (наприклад, V292M)
Амінокислотна позиція 294
Амінокислотна позиція 321 (наприклад, G321R)
Амінокислотна позиція 330 (наприклад, R330Q)
Амінокислотна позиція 338 (наприклад, T338I)
Амінокислотна позиція 360 (наприклад, R360W)
Амінокислотна позиція 373 (наприклад, аланін на зсув рамки)
Амінокислотна позиція 393 (наприклад, F393L)
Амінокислотна позиція 423 (наприклад, G423R)[27]
Амінокислотна позиція 432
Амінокислотна позиція 446 (наприклад, G446R)[28]
Δ амінокислотних залишків 505-506 (делеція всередині рамки зчитування 6 пар основ зародкової лінії в екзоні 7)[3]
Амінокислотна позиція 510 (наприклад, A510V)

Таблиця 2

.

Точкові мутації/вставки/делеції, що активують білок RET-кінази

Типові точкові мутації RET
Амінокислотна позиція 511 (наприклад, E511K)
Амінокислотна позиція 513 (наприклад, G513D)[7*]
Амінокислотна позиція 515 (наприклад, C515S, C515W[4])
Амінокислотна позиція 525 (наприклад, R525W)[7*]
Амінокислотна позиція 531 (наприклад, C531R або дублювання 9 пар основ[2])
Амінокислотна позиція 532 (наприклад, дублювання[2])
Амінокислотна позиція 533 (наприклад, G533C, G533S)
Амінокислотна позиція 550 (наприклад, G550E)
Амінокислотна позиція 591 (наприклад, V591I)
Амінокислотна позиція 593 (наприклад, G593E)
Амінокислотна позиція 595 (наприклад, E595D і E595A)[18]
Амінокислотна позиція 600 (наприклад, R600Q)
Амінокислотна позиція 602 (наприклад, I602V)[6]
Амінокислотна позиція 603 (наприклад, K603Q, K603E[2])
Амінокислотна позиція 606 (наприклад, Y606C)
Амінокислотна позиція 609 (наприклад, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C690C[32])
Амінокислотна позиція 611 (наприклад, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Амінокислотна позиція 616 (наприклад, E616Q)[23]
Амінокислотна позиція 618 (наприклад, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Амінокислотна позиція 619 (наприклад, F619F)
Амінокислотна позиція 620 (наприклад, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Амінокислотна позиція 623 (наприклад, E623K)
Амінокислотна позиція 624 (наприклад, D624N)
Амінокислотна позиція 630 (наприклад, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Амінокислотна позиція 631 (наприклад, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Амінокислотна позиція 632 (наприклад, E632K, E632G[5, 11])
Δ амінокислотних залишків 632-633 (делеція всередині рамки зчитування 6 пар основ зародкової лінії в екзоні 11)[9]
Амінокислотна позиція 633 (наприклад, дублювання 9 пар основ[2])
Амінокислотна позиція 634 (наприклад, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A або C634T, або вставка ELCR[2], або дублювання 12 пар основ[2]) (наприклад, які викликають МКЩЗ)
Амінокислотна позиція 635 (наприклад, R635G)
Амінокислотна позиція 636 (наприклад, T636P[2], T636M[4])
Амінокислотна позиція 640 (наприклад, A640G)
Амінокислотна позиція 641 (наприклад, A641S, A641T[8])
Амінокислотна позиція 648 (наприклад, V648I)
Амінокислотна позиція 649 (наприклад, S649L)[28]
Амінокислотна позиція 664 (наприклад, A664D)
Амінокислотна позиція 665 (наприклад, H665Q)
Амінокислотна позиція 666 (наприклад, K666E, K666M, K666N, K666R)
Амінокислотна позиція 675 (T675T, мовчазна нуклеотидна заміна)[18]
Амінокислотна позиція 686 (наприклад, S686N)
Амінокислотна позиція 689 (наприклад, S689T)[18]
Амінокислотна позиція 691 (наприклад, G691S)
Амінокислотна позиція 694 (наприклад, R694Q)
Амінокислотна позиція 700 (наприклад, M700L)
Амінокислотна позиція 706 (наприклад, V706M, V706A)
Амінокислотна позиція 713, сплайс-варіант (наприклад, E713K)[6]
Амінокислотна позиція 732 (наприклад, E732K)[20]
Амінокислотна позиція 736 (наприклад, G736R)[6]
Амінокислотна позиція 748 (наприклад, G748C)
Амінокислотна позиція 750 (наприклад, A750P)
Амінокислотна позиція 765 (наприклад, S765P)
Амінокислотна позиція 766 (наприклад, P766S, P766M[6])
Амінокислотна позиція 768 (наприклад, E768Q, E768D)
Амінокислотна позиція 769 (наприклад, L769L)
Амінокислотна позиція 770 (наприклад, R770Q)
Амінокислотна позиція 771 (наприклад, D771N)
Амінокислотна позиція 777 (наприклад, N777S)

Таблиця 2

.

Точкові мутації/вставки/делеції, що активують білок RET-кінази

Типові точкові мутації RET
Амінокислотна позиція 778 (наприклад, V778I)
Амінокислотна позиція 781 (наприклад, Q781R)
Амінокислотна позиція 788 (наприклад, I788I)[32]
Амінокислотна позиція 790 (наприклад, L790F)
Амінокислотна позиція 791 (наприклад, Y791F, Y791N)[24]
Амінокислотна позиція 802
Амінокислотна позиція 804 (наприклад, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (наприклад, які викликають МКЩЗ)
Амінокислотна позиція 805 (наприклад, E805K)
Амінокислотна позиція 804/805 (наприклад, V804M/E805K)[17]
Амінокислотна позиція 806 (наприклад, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
Амінокислотна позиція 810 (наприклад, G810R[12], G810S[12], G810A[13])
Амінокислотна позиція 818 (наприклад, E818K)
Амінокислотна позиція 819 (наприклад, S819I)
Амінокислотна позиція 823 (наприклад, G823E)
Амінокислотна позиція 826 (наприклад, Y826M, Y826S)[10]
Амінокислотна позиція 833 (наприклад, R833C)
Амінокислотна позиція 836 (наприклад, S836S)[19]
Амінокислотна позиція 841 (наприклад, P841L, P841P)
Амінокислотна позиція 843 (наприклад, E843D)
Амінокислотна позиція 844 (наприклад, R844W, R844Q, R844L)
Амінокислотна позиція 848 (наприклад, M848T)
Амінокислотна позиція 852 (наприклад, I852M)
Амінокислотна позиція 865 (наприклад, L865V)[12]
Амінокислотна позиція 870 (наприклад, L870F)[12]
Амінокислотна позиція 873 (наприклад, R873W)
Амінокислотна позиція 876 (наприклад, A876V)
Амінокислотна позиція 881 (наприклад, L881V)
Амінокислотна позиція 882
Амінокислотна позиція 883 (наприклад, A883F, A883S, A883T)
Амінокислотна позиція 884 (наприклад, E884K)
Амінокислотна позиція 886 (наприклад, R886W)
Амінокислотна позиція 891 (наприклад, S891A, S891S)[32]
Амінокислотна позиція 897 (наприклад, R897Q)
Амінокислотна позиція 898 (наприклад, D898V)
Амінокислотна позиція 900 (наприклад, Y900F)[22]
Амінокислотна позиція 901 (наприклад, E901K)
Амінокислотна позиція 904 (наприклад, S904F, S904S, S904C[2])
Амінокислотна позиція 905 (наприклад, Y905F)[22]
Амінокислотна позиція 907 (наприклад, K907E, K907M)
Амінокислотна позиція 908 (наприклад, R908K)
Амінокислотна позиція 911 (наприклад, G911D)
Амінокислотна позиція 912 (наприклад, R912P, R912Q)
Амінокислотна позиція 918 (наприклад, M918T[2], M918V, M918L[6]) (наприклад, які викликають МКЩЗ)
Амінокислотна позиція 919 (наприклад, A919V)
Амінокислотна позиція 921 (наприклад, E921K)
Амінокислотна позиція 922 (наприклад, S922P, S922Y)
Амінокислотна позиція 930 (наприклад, T930M)
Амінокислотна позиція 961 (наприклад, F961L)
Амінокислотна позиція 972 (наприклад, R972G)
Амінокислотна позиція 981 (наприклад, Y981F)[22]
Амінокислотна позиція 982 (наприклад, R982C)
Амінокислотна позиція 1009 (наприклад, M1009V)
Амінокислотна позиція 1015 (наприклад, Y1015F)[22]
Амінокислотна позиція 1017 (наприклад, D1017N)
Амінокислотна позиція 1041 (наприклад, V1041G)
Амінокислотна позиція 1064 (наприклад, M1064T)
Амінокислотна позиція 1096 (наприклад, Y1096F)[21]
RET+3[1]

Таблиця 2

.

Точкові мутації/вставки/делеції, що активують білок RET-кінази

Типові точкові мутації RET
(Делеція всередині рамки зчитування в екзонах 6 і 11)[25]
(Делеція 3 п. о. всередині рамки зчитування в екзоні 15)[26]
Нуклеотидна позиція 2136/+2 (наприклад, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
Амінокислотна позиція 791 і 852 (наприклад, Y791F + I852M)[31]
Амінокислотна позиція 634 і 852 (наприклад, C634R+I852M)[31]

[1] Публікація заявки на патент США № 2014/0272951.
[2] Krampitz et al., Cancer 120:1920-1931, 2014.
[3] Latteyer, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 101(3):1016-22, 2016.
[4] Silva, et al. Endocrine 49.2:366-372, 2015.
[5] Scollo, et al., Endocr. J. 63(1):87-91, 2016.
[6] Jovanovic, et al., Prilozi 36(1):93-107, 2015.
[7] Qi, et al., Oncotarget. 6(32):33993-4003, 2015. *R525W і G513D діють у комбінації з S891A, посилюючи онкогенну активність.
[8] Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.
[9] Cecchirini, et al. Oncogene, 14, 2609-2612, 1997.
[10] Karrasch, et al. Eur. Thyroid J., 5(1):73-7, 2016.
[11] Scollo et al., Endocr. J. 63:87-91, 2016.
[12] Публікація патентної заявки PCT № WO 2016/127074.
[13] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Електронна публікація до друку].
[14] Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009.
[15] Yoon et al., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.
[16] Патент США № 8629135.
[17] Cranston, et al., Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006.
[18] Kheiroddin et al., Clin. Lab. 62(5):871-6, 2016.
[19] Ceolin et al., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.
[20] Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
[21] Liu et al., J. Biol. Chem., 271(10): 5309-12, 1995.
[22] Kato et al., Cancer Res., 62: 2414-22, 2002.
[23] Grey et al., Endocrine Pathology, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.
[24] De Almeida et al., Endocrine Reviews, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.
[25] Vanden et al., Annals of Oncology, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.
[26] Romei et al., European Thyroid Journal (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.
[27] Lee et al., Oncotarget, 8(4): 6579–6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.
[28] Zhang et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.
[29] Borecka et al., European Journal of Cancer, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom.
[30] Corsello et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.
[31] Gazizova et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.
[32] Sromek et al., Endocr Pathol., doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

[00778] У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає щонайменше одну точкову

мутацію у гені RET, яка призводить до отримання RET-кінази, яка має одну або більше амінокислотних замін, вставок або делецій у порівнянні з RET-кіназою дикого типу (дивіться, наприклад, точкові мутації, перелічені у таблиці 2a).

[00779] Типові точкові мутації/вставки/делеції, що активують білок RET-кінази

5

Типові точкові мутації RET

Амінокислотна позиція 20
Амінокислотна позиція 32 (наприклад, S32L)
Амінокислотна позиція 34 (наприклад, D34S)
Амінокислотна позиція 40 (наприклад, L40P)
Амінокислотна позиція 64 (наприклад, P64L)
Амінокислотна позиція 67 (наприклад, R67H)
Амінокислотна позиція 114 (наприклад, R114H)
Амінокислотна позиція 145 (наприклад, V145G)
Амінокислотна позиція 200
Амінокислотна позиція 292 (наприклад, V292M)
Амінокислотна позиція 294
Амінокислотна позиція 321 (наприклад, G321R)
Амінокислотна позиція 330 (наприклад, R330Q)
Амінокислотна позиція 338 (наприклад, T338I)
Амінокислотна позиція 360 (наприклад, R360W)
Амінокислотна позиція 393 (наприклад, F393L)
Амінокислотна позиція 432
Δ амінокислотних залишків 505-506 (делеція всередині рамки зчитування 6 пар основ зародкової лінії в екзоні 7)
Амінокислотна позиція 510 (наприклад, A510V)
Амінокислотна позиція 511 (наприклад, E511K)
Амінокислотна позиція 513 (наприклад, G513D)
Амінокислотна позиція 515 (наприклад, C515S, C515W)[4]
Амінокислотна позиція 525 (наприклад, R525W)
Амінокислотна позиція 531 (наприклад, C531R або дублювання 9 пар основ)
Амінокислотна позиція 532 (наприклад, дублювання)
Амінокислотна позиція 533 (наприклад, G533C, G533S)
Амінокислотна позиція 550 (наприклад, G550E)
Амінокислотна позиція 591 (наприклад, V591I)
Амінокислотна позиція 593 (наприклад, G593E)
Амінокислотна позиція 595 (наприклад, E595D і E595A)
Амінокислотна позиція 600 (наприклад, R600Q)
Амінокислотна позиція 602 (наприклад, I602V)
Амінокислотна позиція 603 (наприклад, K603Q, K603E)
Амінокислотна позиція 606 (наприклад, Y606C)
Амінокислотна позиція 609 (наприклад, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Амінокислотна позиція 611 (наприклад, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Амінокислотна позиція 616 (наприклад, E616Q)
Амінокислотна позиція 618 (наприклад, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Амінокислотна позиція 620 (наприклад, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Амінокислотна позиція 623 (наприклад, E623K)
Амінокислотна позиція 624 (наприклад, D624N)
Амінокислотна позиція 630 (наприклад, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Амінокислотна позиція 631 (наприклад, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Амінокислотна позиція 632 (наприклад, E632K, E632G)
Δ амінокислотних залишків 632-633 (делеція всередині рамки зчитування 6 пар основ зародкової лінії в екзоні 11)
Амінокислотна позиція 633 (наприклад, дублювання 9 пар основ)
Амінокислотна позиція 634 (наприклад, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A або C634T, або вставка ELCR2, або дублювання 12 пар основ2) (наприклад, які викликають МКЩЗ)
Амінокислотна позиція 635 (наприклад, R635G)
Амінокислотна позиція 636 (наприклад, T636P, T636M)
Амінокислотна позиція 640 (наприклад, A640G)
Амінокислотна позиція 641 (наприклад, A641S, A641T)
Амінокислотна позиція 648 (наприклад, V648I)
Амінокислотна позиція 649 (наприклад, S649L)
Амінокислотна позиція 664 (наприклад, A664D)

Типові точкові мутації RET

Амінокислотна позиція 665 (наприклад, H665Q)
Амінокислотна позиція 666 (наприклад, K666E, K666M, K666N, K666R)
Амінокислотна позиція 686 (наприклад, S686N)
Амінокислотна позиція 689 (наприклад, S689T)
Амінокислотна позиція 691 (наприклад, G691S)
Амінокислотна позиція 694 (наприклад, R694Q)
Амінокислотна позиція 700 (наприклад, M700L)
Амінокислотна позиція 706 (наприклад, V706M, V706A)
Амінокислотна позиція 713, сплайс-варіант (наприклад, E713K)
Амінокислотна позиція 732 (наприклад, E732K)
Амінокислотна позиція 736 (наприклад, G736R)
Амінокислотна позиція 748 (наприклад, G748C)
Амінокислотна позиція 750 (наприклад, A750P)
Амінокислотна позиція 765 (наприклад, S765P)
Амінокислотна позиція 766 (наприклад, P766S, P766M)
Амінокислотна позиція 768 (наприклад, E768Q, E768D)
Амінокислотна позиція 769 (наприклад, L769L)
Амінокислотна позиція 770 (наприклад, R770Q)
Амінокислотна позиція 771 (наприклад, D771N)
Амінокислотна позиція 777 (наприклад, N777S)
Амінокислотна позиція 778 (наприклад, V778I)
Амінокислотна позиція 781 (наприклад, Q781R)
Амінокислотна позиція 790 (наприклад, L790F)
Амінокислотна позиція 791 (наприклад, Y791F, Y791N)
Амінокислотна позиція 802
Амінокислотна позиція 804 (наприклад, V804L, V804M, V804E) (наприклад, які викликають МКЩЗ)
Амінокислотна позиція 805 (наприклад, E805K)
Амінокислотна позиція 804/805 (наприклад, V804M/E805K)
Амінокислотна позиція 806 (наприклад, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Амінокислотна позиція 810 (наприклад, G810R, G810S, G810A)
Амінокислотна позиція 818 (наприклад, E818K)
Амінокислотна позиція 819 (наприклад, S819I)
Амінокислотна позиція 823 (наприклад, G823E)
Амінокислотна позиція 826 (наприклад, Y826M, Y826S)
Амінокислотна позиція 833 (наприклад, R833C)
Амінокислотна позиція 836 (наприклад, S836S)
Амінокислотна позиція 841 (наприклад, P841L, P841P)
Амінокислотна позиція 843 (наприклад, E843D)
Амінокислотна позиція 844 (наприклад, R844W, R844Q, R844L)
Амінокислотна позиція 848 (наприклад, M848T)
Амінокислотна позиція 852 (наприклад, I852M)
Амінокислотна позиція 865 (наприклад, L865V)
Амінокислотна позиція 870 (наприклад, L870F)
Амінокислотна позиція 873 (наприклад, R873W)
Амінокислотна позиція 876 (наприклад, A876V)
Амінокислотна позиція 881 (наприклад, L881V)
Амінокислотна позиція 882
Амінокислотна позиція 883 (наприклад, A883F, A883S, A883T)
Амінокислотна позиція 884 (наприклад, E884K)
Амінокислотна позиція 886 (наприклад, R886W)
Амінокислотна позиція 891 (наприклад, S891A)
Амінокислотна позиція 897 (наприклад, R897Q)
Амінокислотна позиція 898 (наприклад, D898V)
Амінокислотна позиція 900 (наприклад, Y900F)
Амінокислотна позиція 901 (наприклад, E901K)
Амінокислотна позиція 904 (наприклад, S904F, S904S, S904C)
Амінокислотна позиція 907 (наприклад, K907E, K907M)
Амінокислотна позиція 908 (наприклад, R908K)
Амінокислотна позиція 911 (наприклад, G911D)
Амінокислотна позиція 912 (наприклад, R912P, R912Q)
Амінокислотна позиція 918 (наприклад, M918T, M918V, M918L) (наприклад, які викликають МКЩЗ)
Амінокислотна позиція 919 (наприклад, A919V)

Типові точкові мутації RET

Амінокислотна позиція 921 (наприклад, E921K)
Амінокислотна позиція 922 (наприклад, S922P, S922Y)
Амінокислотна позиція 930 (наприклад, T930M)
Амінокислотна позиція 961 (наприклад, F961L)
Амінокислотна позиція 972 (наприклад, R972G)
Амінокислотна позиція 982 (наприклад, R982C)
Амінокислотна позиція 1009 (наприклад, M1009V)
Амінокислотна позиція 1015 (наприклад, Y1015F)
Амінокислотна позиція 1017 (наприклад, D1017N)
Амінокислотна позиція 1041 (наприклад, V1041G)
Амінокислотна позиція 1064 (наприклад, M1064T)
Амінокислотна позиція 1096 (наприклад, Y1096F)
RET+3
(Делеція всередині рамки зчитування в екзонах 6 і 11)
(Делеція 3 п. о. всередині рамки зчитування в екзоні 15)

[00780] У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає сплайс-варіацію у мРНК RET, яка призводить до експресії білка, який є варіантом альтернативного сплайсингу RET з щонайменше одним вилученим залишком (у порівнянні з RET-кіназою дикого типу), що призводить до конститутивної активності домену RET-кінази.

[00781] «Інгібітор RET-кінази» за визначенням цього документу включає будь-яку сполуку, яка проявляє активність інгібування RET. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор RET-кінази є вибірковим щодо RET-кінази. Типові інгібітори RET-кінази можуть демонструвати активність інгібування (IC_{50}) проти RET-кінази, яка складає менш ніж близько 1000 нМ, менш ніж близько 500 нМ, менш ніж близько 200 нМ, менш ніж близько 100 нМ, менш ніж близько 50 нМ, менш ніж близько 25 нМ, менш ніж близько 10 нМ або менш ніж близько 1 нМ, згідно з визначенням в описаному у цьому документі аналізі. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітори RET-кінази можуть демонструвати активність інгібування (IC_{50}) проти RET-кінази, що складає менш ніж близько 25 нМ, менш ніж близько 10 нМ, менш ніж близько 5 нМ або менш ніж близько 1 нМ, згідно з визначенням у запропонованому у цьому документі аналізі.

[00782] У контексті цього документу «перший інгібітор RET-кінази» або «перший інгібітор RET» являє собою інгібітор RET-кінази за визначенням цього документу, але який не містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват за визначенням цього документу. У контексті цього документу «другий інгібітор RET-кінази» або «другий інгібітор RET» являє собою інгібітор RET-кінази за визначенням цього документу, але який не містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват за визначенням цього документу. Коли у способі, запропонованому у цьому документі, присутні як перший, так і другий інгібітори RET, перший і другий інгібітори RET-кінази розрізняються.

[00783] У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність щонайменше однієї точкової мутації у гені RET, яка призводить до отримання RET-кінази, яка має одну або більше амінокислотних замін, або вставок, або делецій у гені RET, які призводять до отримання RET-кінази зі вставкою або вилученням однієї або більше амінокислот у порівнянні з RET-кіназою дикого типу. У деяких випадках отримана у результаті RET-кіназа є більш резистентною до інгібування її фосфотрансферазної активності одним або більше першими інгібіторами RET-кінази у порівнянні з RET-кіназою дикого типу або RET-кіназою, що не містить таку мутацію. Такі мутації, необов'язково, не знижують чутливість ракової клітини або пухлини, що містить, RET-кіназу, до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом (наприклад, у порівнянні з раковою клітиною або пухлиною, яка не містить цю конкретну мутацію резистентності до інгібіторів RET). У таких варіантах реалізації винаходу мутація резистентності до інгібіторів RET може призводити до отримання RET-кінази, яка має одне або декілька з підвищеного $V_{макс}$, зниженої $K_м$ щодо АТФ і підвищеної $K_д$ щодо першого інгібітору RET-кінази у присутності першого інгібітору RET-кінази у порівнянні з RET-кіназою дикого типу або RET-кіназою, що не має такої самої мутації, у присутності такого самого першого інгібітору RET-кінази.

[00784] В інших варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає щонайменше наявність однієї точкової мутації у гені RET, яка призводить до отримання RET-кінази, що має одну або більше

амінокислотних замін у порівнянні з RET-кіназою дикого типу та що має підвищену резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату у порівнянні з RET-кіназою дикого типу або RET-кіназою, що не містить таку мутацію. У таких варіантах реалізації винаходу мутація резистентності до інгібіторів RET може призводити до отримання RET-кінази, яка характеризується одним або більше з підвищеного $V_{макс}$, зниженої $K_м$ і зниженої $K_д$ у присутності сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату у порівнянні з RET-кіназою дикого типу або RET-кіназою, що не містить таку мутацію, у присутності такої самої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

[00785] Приклади мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть, наприклад, включати точкові мутації, вставки або делеції в і поблизу сайту зв'язування АТФ у третинній структурі RET-кінази, включаючи, але не обмежуючись цим, залишок-воротар, залишки P-петлі, залишки у мотиві DFG або поблизу нього і амінокислотні залишки фронту розчинника АТФ-кишені. Додаткові приклади цих типів мутацій включають зміни у залишках, які можуть впливати на активність ферменту і/або зв'язування лікарського препарату, включаючи, але не обмежуючись цим, залишки у петлі активації, залишки, що знаходяться поблизу або що взаємодіють з петлею активації, залишки, що впливають на конформацію активного або неактивного ферменту, зміни, включаючи мутації, делеції та вставки у петлі, яка переходить у С-спіраль і через С-спіраль. Конкретні залишки або області залишків, які можуть бути змінені (і є мутаціями резистентності до інгібіторів RET), включають, але не обмежуються цим, перелічені у таблиці 3 на основі послідовності людського RET-білка дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1). Додаткові приклади позицій мутацій резистентності до інгібіторів RET наведено у таблиці 4. Зміни у цих залишках можуть включати зміни однієї або більше амінокислот, вставки усередині послідовностей або такі, що фланкують їх, і делеції усередині послідовностей або такі, що фланкують їх.

[00786] Типова послідовність зрілого людського RET-білка (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

[00787] У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки формули I і фармацевтично прийнятні солі та сольвати застосовні у разі лікування пацієнтів, у яких відбувається розвиток раків з мутаціями резистентності до інгібіторів RET (наприклад, які призводять до підвищення резистентності до першого інгібітору RET, наприклад, заміна в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E, і/або одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4), у разі дозування у комбінації або в якості додаткової терапії до лікування існуючими лікарськими препаратами (наприклад, іншими інгібіторами RET-кінази, наприклад, першим і/або другим інгібіторами RET-кінази). Приклади першого та другого інгібіторів RET-кінази описано у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу перший або другий інгібітори RET-кінази можуть бути обрані з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, форетинібу, BLU667 і BLU6864.

[00788] У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати застосовні для лікування раку, який визначено як такий, що містить одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET (які призводять до підвищення резистентності до першого або другого інгібіторів RET, наприклад заміна в амінокислотній

позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E). Необмежуючі приклади мутацій резистентності до інгібіторів RET наведено у таблицях 3 і 4.

[00789]

Таблиця 3

Мутації резистентності до інгібіторів RET

Типові мутацій резистентності RET
Амінокислотна позиція 732 (наприклад, E732K)[7]
Амінокислотна позиція 788 (наприклад, I788N)[8]
Амінокислотна позиція 804 (наприклад, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
Амінокислотна позиція 804/805 (наприклад, V804M/E805K)[3]
Амінокислотна позиція 806 (наприклад, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
Амінокислотна позиція 810 (наприклад, G810A[5], G810R[6], G810S[6])
Амінокислотна позиція 865 (наприклад, L865V)[6]
Амінокислотна позиція 870 (наприклад, L870F)[6]

[1] Yoon et al., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.
[2] Патент США № 8629135.
[3] Cranston, et al., Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006.
[4] Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009.
[5] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Електронна публікація до друку].
[6] Публікація патентної заявки PCT № WO 2016/127074.
[7] Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
[8] Plenker et al., Sci. Transl. Med., 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

[00790]

Таблиця 4

Додаткові типові амінокислотні позиції мутацій резистентності до інгібіторів RET

Амінокислота та позиція RET	Типова мутація	Механістичне обґрунтування резистентності
L730	P	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
G731	V	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
E732	K	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
G733	V	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
E734	K	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
L760	M	Активний конформаційний ефект
K761	E	Активний конформаційний ефект
E762	K	Активний конформаційний ефект
N763	D	Активний конформаційний ефект
A764	V	Активний конформаційний ефект
S765	N	Активний конформаційний ефект
P766	A	Активний конформаційний ефект
S767	C	Активний конформаційний ефект
E768	K	Активний конформаційний ефект
L779	M	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
I788	M	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
M868	R	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
K869	E	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
L870	Q	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
V871	M	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
H872	R	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
R873	P	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
D874	Y	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
L881	R	Стеричне утруднення і/або активний конформаційний ефект
L895	M	Активний конформаційний ефект
S896	N	Активний конформаційний ефект
R897	C	Активний конформаційний ефект
D898	Y	Активний конформаційний ефект

Таблиця 4

Додаткові типові амінокислотні позиції мутацій резистентності до інгібіторів RET

Амінокислота та позиція RET	Типова мутація	Механістичне обґрунтування резистентності
V899	G	Активний конформаційний ефект
Y900	D	Активний конформаційний ефект
E901	K	Активний конформаційний ефект
E902	K	Активний конформаційний ефект
D903	Y	Активний конформаційний ефект
S904	C	Активний конформаційний ефект
Y905	D	Активний конформаційний ефект
V906	M	Активний конформаційний ефект
K907	E	Активний конформаційний ефект
R908	P	Активний конформаційний ефект
S909	C	Активний конформаційний ефект
Q910	R	Активний конформаційний ефект
G911	C	Активний конформаційний ефект
R912	P	Активний конформаційний ефект

[00791] Онкогенну роль RET було уперше описано у разі папілярної карциноми щитовидної залози (ПКЩЗ) (Grieco et al., Cell, 1990, 60, 557-63), яка виникає з фолікулярних клітин щитовидної залози та є найбільш поширеним злоякісним новоутворенням щитовидної залози. Приблизно 20-30% ПКЩЗ містять соматичні хромосомні перебудови (транслокації або інверсії), які зв'язують промотор і 5'-ділянки конститутивно експресованих, неспоріднених генів з доменом RET-тирозинкінази (Greco et al., Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54), стимулюючи, таким чином, його ектопічну експресію у клітинах щитовидної залози. На сьогодні було ідентифіковано безліч партнерів зі злиття, які усі мають домен взаємодії білок/білок, який індукує ліганд-незалежну димеризацію RET і кіназну активність (дивіться, наприклад, таблицю 1). Роль перебудов RET-PTC у патогенезі ПКЩЗ було підтверджено у трансгенних мишей (Santoro et al., Oncogene, 1996, 12, 1821-6). Нещодавно у близько 2% пацієнтів з аденокарциномою легенів було виявлено 10,6 Мб перицентричну інверсію у хромосомі 10, де знаходиться ген RET, яка генерує різні варіанти химерного гена KIF5B-RET (Ju et al., Genome Res., 2012, 22, 436-45; Kohno et al., 2012, Nature Med., 18, 375-7; Takeuchi et al., Nature Med., 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, Nature Med., 18, 382-4). Транскрипти злиття експресуються на високому рівні, а отримувані у результаті химерні білки містять N-кінцеву частину області суперспіралі KIF5B, яка опосередковує гомодимеризацію, і увесь домен RET-кінази. Жоден з RET-позитивних пацієнтів не має інших відомих онкогенних змін (таких як мутації EGFR або K-Ras, транслокація ALK), підтверджуючи можливість того, що злиття KIF5B-RET може бути драйверною мутацією у разі аденокарциноми легенів. Онкогенний потенціал KIF5B-RET було підтверджено шляхом трансфекції гена злиття у культивовані клітинні лінії: аналогічно тому, що спостерігали із злитими білками RET-PTC, KIF5B-RET є конститутивно фосфорильованим і індукує трансформацію NIH-3T3 і IL-незалежний ріст клітин BA-F3. Проте у пацієнтів з аденокарциномою легенів було виявлено інші злиті RET- білки, такі як злитий білок CCDC6-RET, який, як було встановлено, відіграє ключову роль у проліферації клітинної лінії людської аденокарциноми легенів LC-2/ad (Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(12):1872-1876). Було показано, що інгібітори RET застосовні у разі лікування раку легенів, що містить перебудови RET (Drilon, A.E. et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Злиті RET-білки були також виявлені у пацієнтів з колоректальним раком (Song Eun-Kee, et al. International Journal of Cancer, 2015, 136: 1967-1975).

[00792] Окрім перебудов послідовності RET, точкові мутації з придбанням функції протоонкогена RET також стимулюють онкогенні події, як показано у випадку медулярної карциноми щитовидної залози (МКЩЗ), яка розвивається з клітин, що виробляють парафолікулярний кальцитонін (de Groot, et al., Endocrine Rev., 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7119-7122). Близько 25% випадків МКЩЗ пов'язані з множинною ендокринною неоплазією типу 2 (МЕН2 або MEN2), групою спадкових ракових синдромів, що вражають нейроендокринні органи, які викликаються активуючими точковими мутаціями RET зародкової лінії. У підтипах МЕН2 (МЕН2А, МЕН2В і сімейна МКЩЗ/СМКЩЗ) мутації гена RET демонструють сильну кореляцію фенотип-генотип, що визначає різну агресивність МКЩЗ і клінічні прояви захворювання. У синдромі МЕН2А мутації включають один з шести залишків цистеїну (головним чином С634), розташованих у багатій цистеїном

позаклітинній області, що призводить до ліганд-незалежної гомодимеризації та конститутивної активації RET. МКЩЗ розвивається у пацієнтів у молодому віці (початок у 5-25 років), а також можуть розвиватися феохромоцитома (50%) і гіперпаратиреоз. МЕН2В в основному викликається мутацією М918Т, яка знаходиться у кіназному домені. Ця мутація конститутивно активує RET у мономірному стані та змінює розпізнавання кіназою субстрату. Синдром МЕН2В характеризується раннім початком (< 1 року) і дуже агресивною формою МКЩЗ, феохромоцитомою (50% пацієнтів) і гангліоневромами. У разі СМКЩЗ єдиним проявом захворювання є МКЩЗ, що зазвичай виникає у зрілому віці. Було виявлено багато різних мутацій, які охоплюють увесь ген RET. Решта 75% випадків МКЩЗ є спорадичними, і близько 50% з них характеризуються соматичними мутаціями RET: найбільш частою мутацією є М918Т, яка, як і у разі МЕН2В, пов'язана з найбільш агресивним фенотипом. Соматичні точкові мутації RET також було описано для інших пухлин, таких як колоректальний рак (Wood et al., Science, 2007, 318, 1108-13) і дрібноклітинний рак легенів (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).

[00793] Було виявлено, що сигнальні компоненти RET експресуються у первинних пухлинах молочної залози та функціонально взаємодіють зі шляхом рецептора естрогену-сс у клітинних лініях пухлини молочної залози (Boulay et al., Cancer Res. 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., Oncogene, 2010, 29, 4648-57), тоді як експресія та активація RET лігандами сімейства GDNF можуть відігравати важливу роль у периневральній інвазії різними типами ракових клітин (Ito et al., Surgery, 2005, 138, 788-94; Gil et al., J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi et al., Cancer, 2002, 94, 167-74).

[00794] RET також експресується у 30-70% випадків інвазивного раку молочної залози, причому експресія відносно частіше зустрічається у пухлинах, позитивних щодо рецептора естрогену (Plaza-Menacho, I., et al., Oncogene, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., et al., Cancer Res., 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., et al., Cancer Res., 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., EMBO Mol. Med., 2013, 5, 1335-1350).

[00795] Повідомлялося про виявлення перебудов RET у підгрупі PDX (ксенотрансплантатів, отриманих від пацієнтів), які розвинулися у разі колоректального раку. Хоча частоту таких подій у пацієнтів з колоректальним раком ще належить визначити, ці дані дозволяють припустити роль RET як мішені у разі такого показання (Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014). Дослідження показали, що промотор RET часто метилується у разі колоректального раку, а гетерозиготні місенс-мутації, які, за прогнозами, знижують експресію RET, виявляються у 5-10% випадків, що дозволяє припустити, що RET може мати деякі ознаки супресора пухлини у разі спорадичних раків товстої кишки (Luo, Y., et al., Oncogene, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., Science, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, Nature, 2012, 487, 330-337).

[00796] Нині для зростаючого числа типів пухлин з'являються дані, що вони експресують істотні рівні RET-кінази дикого типу, що може впливати на прогресування та поширення пухлини. RET експресується у 50-65% випадків карцином проток підшлункової залози, а експресія частіше зустрічається у метастатичних пухлинах і більш низько диференційованих пухлинах (Ito, Y, et al., Surgery, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., J. Int. Med. Res. 2008, 36, 656-664).

[00797] У новоутвореннях гемопоетичних ліній диференціювання RET експресується у разі гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) з моноцитарним диференціюванням, а також у разі ХММЛ (Gattei, V. et al., Blood, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., Ann. Hematol, 1998, 77, 207-210; Camos, M., Cancer Res. 2006, 66, 6947-6954). Нещодавні дослідження виявили рідкісні хромосомні перебудови, в які залучений RET, у пацієнтів з хронічним мієломоноцитарним лейкозом (ХММЛ). ХММЛ часто пов'язаний з перебудовами декількох тирозинкіназ, які призводять до експресії химерних цитозольних онкопротеїнів, які призводять до активації шляхів RAS (Kohlmann, A., et al., J. Clin. Oncol. 2010, 28, 2858-2865). У випадку RET генне злиття, яке зв'язує RET з BCR (BCR-RET) або з онкогенним партнером, рецептором фактора росту фібробластів 1 (FGFR1OP-RET), трансформувалося у ранніх гемопоетичних клітинах-попередниках і могло зсувати дозрівання цих клітин у бік моноцитарних шляхів, ймовірно, за допомогою ініціації RET-опосередкованої сигналізації RAS (Ballerini, P., et al., Leukemia, 2012, 26, 2384-2389).

[00798] Також було показано, що експресія RET відбувається у декількох інших типах пухлин, включаючи рак передміхурової залози, дрібноклітинний рак легенів, меланому, нирково-клітинний рак і пухлини голови та шиї (Narita, N., et al., Oncogene, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., et al., Genes Chromosomes Cancer, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., et al., Urol. Oncol., 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., J Natl Cancer Inst, 1998, 90, 519-523).

[00799] У разі нейробластоми експресія та активація RET за допомогою GFL відіграють певну роль у диференціюванні пухлинних клітин, потенційно взаємодіючи з іншими

рецепторами нейротрофічного фактора, знижуючи регуляцію N-Myc, експресія якого є маркером несприятливого прогнозу (Hofstra, R. M., W., et al., Hum. Genet. 1996, 97, 362-364; Petersen, S. and Bogenmann, E., Oncogene, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., Nature Ref. Cancer, 2003, 3, 203-216).

[00800] Відомі багатоцільові інгібітори, які перехресно реагують з RET (Borrello, M.G., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17(4), 403-419; Міжнародні патентні заявки № WO 2014/141187, WO 2014/184069 і WO 2015/079251).

[00801] Відповідно, у цьому документі запропоновано способи лікування пацієнта, у якого діагностовано (якого визначено як такого, що має) рак, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У цьому документі також запропоновано способи лікування пацієнта, якого визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції за визначенням цього документу. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт, якого було визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак, за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них в організмі пацієнта або у зразку біопсії від пацієнта, або шляхом проведення будь-якого з необмежуючих прикладів аналізів, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу тест або аналіз надані у вигляді набору. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою RET-асоційований рак. Наприклад, RET-асоційований рак може бути раком, який містить одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00802] Також запропоновано способи лікування раку у пацієнта, що потребує цього, які включають: (a) визначення, чи є рак у пацієнта RET-асоційованим раком; і (b) якщо рак визначено як RET-асоційований рак, введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції. Деякі варіанти реалізації цих способів додатково включають введення суб'єкту іншого протиракового агента (наприклад, другого інгібітору RET, другої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або імунотерапії). У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкт раніше проходив лікування першим інгібітором RET або раніше проходив іншу протиракову терапію, наприклад, резекцію пухлини або променеву терапію. У деяких варіантах реалізації винаходу наявність у пацієнта RET-асоційованого раку визначають за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них в організмі пацієнта або у зразку біопсії від пацієнта, або шляхом проведення будь-якого з необмежуючих прикладів аналізів, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу тест або аналіз надані у вигляді набору. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою RET-асоційований рак. Наприклад, RET-асоційований рак може бути раком, який містить одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00803] Також запропоновано способи лікування пацієнта, які включають проведення аналізу зразка, отриманого від пацієнта, для визначення, чи характеризується пацієнт дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, і введення (наприклад, специфічне або вибіркове введення) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції пацієнту, у якого виявлено дисрегуляцію гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. Деякі варіанти реалізації цих способів додатково включають введення суб'єкту іншого протиракового агента (наприклад, другого інгібітору RET, другої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або імунотерапії). У деяких варіантах реалізації цих способів суб'єкт раніше проходив лікування першим інгібітором RET або раніше проходив іншу протиракову терапію, наприклад, резекцію пухлини або променеву терапію. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт є пацієнтом з підозрою наявності RET-асоційованого раку, пацієнтом з одним або більше симптомами RET-асоційованого раку або пацієнтом з підвищеним ризиком розвитку RET-асоційованого раку. У деяких варіантах реалізації винаходу в аналізі використовується секвенування нового покоління, піросеквенування, імуногістохімія або аналіз FISH з розділенням. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз являє собою схвалений регуляторним органом аналіз, наприклад, схвалений FDA набір. Додаткові необмежуючі методи аналізу, які можна використовувати у цих способах, описано у цьому документі. Додаткові методи аналізу також відомі у цій галузі техніки. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх

експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00804] Також запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її фармацевтичну композицію для застосування у разі лікування RET-асоційованого раку у пацієнта, якого було визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак, за допомогою проведення аналізу (наприклад, in vitro аналізу) зразка, отриманого від пацієнта, для визначення, чи характеризується пацієнт дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, при цьому наявність дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них з них вказує на те, що пацієнт має RET-асоційований рак. Також запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції для виробництва лікарського засобу для лікування RET-асоційованого раку у пацієнта, якого було визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак, за допомогою проведення аналізу зразка, отриманого від пацієнта, для визначення, чи характеризується пацієнт дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, при цьому наявність дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них з них вказує на те, що пацієнт має RET-асоційований рак. Деякі варіанти реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань додатково включають запис в історії хвороби пацієнта (наприклад, на носії, що прочитується комп'ютером), що у пацієнта визначено наявність дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них за допомогою проведення аналізу, і що йому слід вводити сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її фармацевтичну композицію. У деяких варіантах реалізації винаходу в аналізі використовується секвенування нового покоління, піросеквенування, імуногістохімія або аналіз FISH з розділенням. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз являє собою схвалений регуляторним органом аналіз, наприклад, схвалений FDA набір. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00805] Також запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват для застосування у разі лікування раку у пацієнта, що потребує цього, або у пацієнта, якого було ідентифіковано або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак. Також запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для виробництва лікарського засобу для лікування раку у пацієнта, якого було ідентифіковано або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою RET-асоційований рак, наприклад, RET-асоційований рак, що має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнта визначають або діагностують як такого, що має RET-асоційований рак, за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA, набору для виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них в організмі пацієнта або у зразку біопсії від пацієнта. Згідно з цим документом RET-асоційований рак включає види раку, описані у цьому документі та відомі у цій галузі техніки.

[00806] У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань пацієнта було ідентифіковано або діагностовано як такого, що має рак з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань пацієнт має пухлину, позитивну щодо дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань пацієнт може бути пацієнтом з пухлиною (-ами), позитивною (-ими) щодо дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань пацієнт може бути пацієнтом, що має пухлини з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань у пацієнта підозрюється наявність RET-асоційованого раку (наприклад, раку, що має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET). У деяких варіантах реалізації винаходу у цьому документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку, у пацієнта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення наявності дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від пацієнта; і b) введення терапевтично ефективної кількості сполуки

формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність одного або більше злитих білків. Необмежуючі приклади злитих білків гена RET описано у таблиці 1. У деяких варіантах реалізації винаходу злитий білок являє собою KIF5B-RET. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази. Необмежуючі приклади точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази описано у таблиці 2. У деяких варіантах реалізації винаходу точкові мутації/вставки/делеції у білку RET-кінази обрані з групи, що складається з M918T, M918V, C634W, V804L і V804M. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. Необмежуючі приклади мутацій резистентності до інгібіторів RET описано у таблицях 3 і 4. У деяких варіантах реалізації винаходу мутація резистентності до інгібіторів RET являє собою V804M. У деяких варіантах реалізації винаходу наявність раку з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них визначають за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA аналізу або набору. У деяких варіантах реалізації винаходу пухлина, яка є позитивною щодо дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, є пухлиною, позитивною щодо однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу наявність пухлини з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них визначають за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA аналізу або набору.

[00807] У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань пацієнт має запис в історії хвороби із зазначенням, що пацієнт має пухлину з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (наприклад, пухлину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET). У деяких варіантах реалізації винаходу у записі в історії хвороби зазначено, що пацієнта слід лікувати однією або більше сполуками формули I або їх фармацевтично прийнятними солями або сольватами, або композиціями, запропонованими у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу рак з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них являє собою рак, який має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу наявність раку з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них визначають за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA аналізу або набору. У деяких варіантах реалізації винаходу пухлина, яка є позитивною щодо дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, є пухлиною, позитивною щодо однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу наявність пухлини з дисрегуляцією гена RET, RET-кінази, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них визначають за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA аналізу або набору.

[00808] Також запропоновано способи лікування пацієнта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату пацієнту, який має запис в історії хвороби, де зазначено, що у пацієнта присутня дисрегуляція гена RET, RET-кінази, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. Також запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для виробництва лікарського засобу для лікування RET-асоційованого раку у пацієнта, який має запис в історії хвороби, де зазначено, що у пацієнта присутня дисрегуляція гена RET, RET-кінази, або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. Деякі варіанти реалізації цих способів і застосувань можуть додатково включати: етап проведення аналізу зразка, отриманого від пацієнта, для визначення, чи має пацієнт дисрегуляцію гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, і запис інформації у клінічному файлі пацієнта (наприклад, на носії, що прочитується комп'ютером) про те, що у пацієнта було виявлено дисрегуляцію гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз являє собою in vitro аналіз. Наприклад, це аналіз, в якому використовується секвенування нового покоління, імуногістохімія або аналіз FISH з розділенням. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз схвалений регуляторним органом, наприклад, це схвалений FDA набір. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів

RET.

[00809] Також у цьому документі запропоновано спосіб лікування суб'єкта. Спосіб включає проведення аналізу зразка, отриманого від суб'єкта, для визначення, чи має суб'єкт дисрегуляцію гена RET, RET-білка або їх експресії, або рівня будь-чого з них. Спосіб також включає введення суб'єкту, якого було визначено як такого, що має дисрегуляцію гена RET, RET-білка або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-якого з них, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція у гені RET, білку RET-кінази або їх експресії, або їх активності являє собою генну або хромосомну транслокацію, яка призводить до експресії злитого білка RET (наприклад, будь-якого зі злитих білків RET, описаних у цьому документі). У деяких варіантах реалізації винаходу продукт злиття RET може бути обрано із злиття KIF5B-RET і злиття CCDC6-RET. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція у гені RET, білку RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівні будь-чого з них являє собою одну або більше точкових мутацій у гені RET (наприклад, будь-яку з однієї або більше описаних у цьому документі точкових мутацій RET). Одна або більше з точкових мутації у гені RET можуть призводити, наприклад, до трансляції RET-білка, який має одну або більше з таких амінокислотних замін: M918T, M918V, C634W, V804L і V804M. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція у гені RET, білку RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівні будь-чого з них являє собою одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET (наприклад, будь-яку комбінацію з однієї або більше описаних у цьому документі мутацій резистентності до інгібіторів RET). Деякі варіанти реалізації цих способів додатково включають введення суб'єкту іншого протиракового агента (наприклад, другого інгібітору RET, другої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або застосування імунотерапії).

[00810] У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки демонструють проникнення у головний мозок і/або центральну нервову систему (ЦНС). Такі сполуки здатні проходити через гематоенцефалічний бар'єр і інгібувати RET-кіназу у головному мозку і/або інших структурах ЦНС. У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки здатні проходити через гематоенцефалічний бар'єр у терапевтично ефективній кількості. Наприклад, лікування пацієнта з раком (наприклад, RET-асоційованим раком, таким як RET-асоційований рак головного мозку або ЦНС) може включати введення (наприклад, пероральне введення) сполуки пацієнту. У деяких таких варіантах реалізації винаходу запропоновані у цьому документі сполуки застосовні для лікування первинної пухлини головного мозку або метастазів головного мозку. Наприклад, ці сполуки можна застосовувати у разі лікування одного або більше з гліом, таких як гліобластома (також відома як мультиформова гліобластома), астроцитом, олігодендрогліом, епендимом і змішаних гліом, менінгіом, медулобластом, гангліогліом, шванном (неврилемом), краніофарингіом (дивіться, наприклад, пухлини, перелічені у Louis, D.N. et al. Acta Neuropathol 131(6), 803-820 (June 2016)). У деяких таких варіантах реалізації винаходу пухлина головного мозку є первинною пухлиною головного мозку. У деяких таких варіантах реалізації винаходу пацієнт раніше проходив лікування іншим протиракових агентом, наприклад, іншим інгібітором RET (наприклад, сполукою, яка не є сполукою загальної формули I) або мультикіназним інгібітором. У деяких таких варіантах реалізації винаходу пухлина головного мозку є метастатичною пухлиною головного мозку. У деяких таких варіантах реалізації винаходу пацієнт раніше проходив лікування іншим протиракових агентом, наприклад, іншим інгібітором RET (наприклад, сполукою, яка не є сполукою загальної формули I) або мультикіназним інгібітором.

[00811] Також запропоновано способи (наприклад, in vitro способи) обрання варіанту лікування для пацієнта, якого було ідентифіковано або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак. Деякі варіанти реалізації винаходу можуть додатково включати введення обраного варіанту лікування пацієнту, якого було ідентифіковано або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак. Наприклад, обраний варіант лікування може включати введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Деякі варіанти реалізації винаходу можуть додатково включати етап проведення аналізу зразка, отриманого від пацієнта, для визначення того, чи має пацієнт дисрегуляцію гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, і визначення та діагностування пацієнта з наявністю дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них як такого, що має RET-асоційований рак. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою RET-асоційований рак, що має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнта було визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак, за допомогою

схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA, набору для виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них в організмі пацієнта або у зразку біопсії від пацієнта. У деяких варіантах реалізації винаходу RET-асоційований рак являє собою рак, описаний у цьому документі або відомий у цій галузі техніки. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз являє собою in vitro аналіз. Наприклад, це аналіз, в якому використовується секвенування нового покоління, імуногістохімія або аналіз FISH з розділенням. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз схвалений регуляторним органом, наприклад, це схвалений FDA набір.

[00812] Також у цьому документі запропоновано способи обрання варіанту лікування для пацієнта, при цьому способи включають етап проведення аналізу зразка, отриманого від пацієнта, для визначення того, чи має пацієнт дисрегуляцію гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них (наприклад, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET), і визначення та діагностування пацієнта з наявністю дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них як такого, що має RET-асоційований рак. Деякі варіанти реалізації винаходу додатково включають введення обраного варіанту лікування пацієнту, якого було ідентифіковано або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак. Наприклад, обраний варіант лікування може включати введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату пацієнту, якого було визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз являє собою in vitro аналіз. Наприклад, це аналіз, в якому використовується секвенування нового покоління, імуногістохімія або аналіз FISH з розділенням. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз схвалений регуляторним органом, наприклад, це схвалений FDA набір.

[00813] Також запропоновано способи обрання пацієнта для лікування, які включають обрання, визначення або діагностування пацієнта з RET-асоційованим раком і обрання пацієнта для лікування, яке включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу визначення або діагностування пацієнта як такого, що має RET-асоційований рак, може включати етап проведення аналізу зразка, отриманого від пацієнта, для визначення того, чи має пацієнт дисрегуляцію гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, і визначення та діагностування пацієнта з наявністю дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них як такого, що має RET-асоційований рак. У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб обрання варіанту лікування можна використовувати як частину клінічного дослідження, яке включає введення різних варіантів лікування RET-асоційованого раку. У деяких варіантах реалізації винаходу RET-асоційований рак являє собою RET-асоційований рак, що має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз являє собою in vitro аналіз. Наприклад, це аналіз, в якому використовується секвенування нового покоління, імуногістохімія або аналіз FISH з розділенням. У деяких варіантах реалізації винаходу аналіз схвалений регуляторним органом, наприклад, це схвалений FDA набір. У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00814] У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів або застосувань аналіз, використовуваний для визначення того, чи має пацієнт дисрегуляцію гена RET, або RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них, за допомогою зразка від пацієнта, може включати, наприклад, секвенування нового покоління, імуногістохімію, флуоресцентну мікроскопію, аналіз FISH з розділенням, саузерн-блотінг, вестерн-блотінг, аналіз FACS, нозерн-блотінг і ПЦР-ампліфікацію (наприклад, ОТ-ПЦР і кількісну ОТ-ПЦР у режимі реального часу). Як добре відомо у цій галузі техніки, аналіз зазвичай проводять, наприклад, щонайменше з одним міченим зондом на основі нуклеїнової кислоти або щонайменше одним міченим антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом. В аналізі можуть використовуватися інші способи виявлення, відомі у цій галузі техніки, для виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівнів будь-чого з них (дивіться, наприклад, посилання, які цитуються у цьому документі). У деяких варіантах реалізації винаходу дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу зразок являє собою біологічний зразок або зразок біопсії (наприклад, зразок біопсії, поміщений у парафін) від пацієнта. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнтом є пацієнт з підозрою наявності RET-асоційованого раку, пацієнт,

який має один або більше симптомів RET-асоційованого раку, і/або пацієнт з підвищеним ризиком розвитку RET-асоційованого раку.

[00815] В галузі медичної онкології звичайною практикою є застосування комбінації різних форм лікування для лікування кожного пацієнта з раком. У медичній онкології іншими компонентами таких сумісних лікування або терапії на додаток до композицій, запропонованих у цьому документі, можуть бути, наприклад, хірургічне втручання, променева терапія та застосування хіміотерапевтичних агентів, таких як інгібітори кінази, інгібітори передачі сигналу і/або моноклональні антитіла. Отже, сполуки формули I також можна застосовувати в якості ад'ювантів для лікування раку, тобто, їх можна використовувати у комбінації з одним або більше додатковими варіантами терапії або терапевтичними агентами, наприклад хіміотерапевтичним агентом, який має такий самий або відмінний механізм дії.

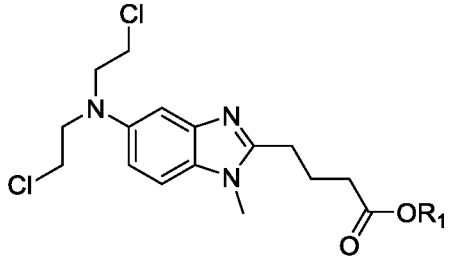
[00816] У деяких варіантах реалізації будь-яких описаних у цьому документі способів сполуку формули I (або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват) вводять у комбінації з терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного додаткового терапевтичного агента, обраного з одного або більше додаткових варіантів терапії або терапевтичних (наприклад, хіміотерапевтичних) агентів.

[00817] Необмежуючі приклади додаткових терапевтичних агентів включають: інші терапевтичні агенти, націлені на RET (тобто перший або другий інгібітор RET-кінази), терапевтичні агенти, націлені на рецепторну тирозинкіназу, інгібітори шляху передачі сигналів, інгібітори контрольних точок, модулятори шляху апоптозу (наприклад обатаклакс); цитотоксичні хіміотерапевтичні засоби, націлені на ангіогенез варіанти терапії, імунні агенти, включаючи імунотерапію, і променеву терапію.

[00818] У деяких варіантах реалізації винаходу інший націлений на RET лікарський засіб являє собою мультикіназний інгібітор, який проявляє RET-інгібіторну активність. У деяких варіантах реалізації винаходу інший націлений на RET терапевтичний інгібітор є вибірковим щодо RET-кінази. Типові інгібітори RET-кінази можуть демонструвати активність інгібування (IC_{50}) проти RET-кінази, яка складає менш ніж близько 1000 нМ, менш ніж близько 500 нМ, менш ніж близько 200 нМ, менш ніж близько 100 нМ, менш ніж близько 50 нМ, менш ніж близько 25 нМ, менш ніж близько 10 нМ або менш ніж близько 1 нМ, згідно з визначенням в описаному у цьому документі аналізі. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітори RET-кінази можуть демонструвати активність інгібування (IC_{50}) проти RET-кінази, що складає менш ніж близько 25 нМ, менш ніж близько 10 нМ, менш ніж близько 5 нМ або менш ніж близько 1 нМ, згідно з визначенням у запропонованому у цьому документі аналізі.

[00819] Необмежуючі приклади націленних на RET терапевтичних засобів включають алектініб, апатініб, кабозантініб (XL-184), довітініб, ленватініб, мотесаніб, нінтеданіб, понатініб, регорафеніб, ситраватініб (MGCD516), сунітініб, сорафеніб, ваталаніб, вандетаніб, AUY-922 (5 (2,4-дигідрокси-5-ізопропілфеніл)-N-етил-4- [4-(морфолінометил)феніл]ізоксазол-3-карбоксамід), BLU6864, BLU-667, DCC-2157, GSK3179106, NVP-AST487 (1-[4 - [(4-етилпіперазин-1-іл) метил] - 3-(трифлуорметил)феніл]-3- [4- [6-(метиламіно)піримідин-4-іл]оксифеніл]сечовину), PZ-1, RPI-1 (1,3-дигідро-5,6-диметокси-3-[(4-гідроксифеніл)метилен]-H-індол-2-он), RXDX-105 (1-(3-((6,7-диметоксихіназолін-4-іл)окси)феніл)-3-(5-(1,1,1-трифлуоро-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол- 3-іл)сечовину), SPP86 (1-ізопропіл-3-(фенілетиніл)-1H-піразоло [3,4-d] піримідин-4-амін) і TG101209 (N-(1,1-диметилетил)-3- [[5-метил-2-[[4-(4-метил-1-піперазиніл)феніл]аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензолсульфонамід).

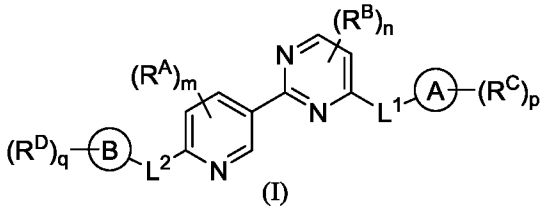
[00820] Додаткові приклади інших інгібіторів RET-кінази включають описані в патентах США №№ 9150517 і 9149464 та міжнародній публікації WO №2014075035, всі з яких включені в даний документ за допомогою посилання. Наприклад, в деяких варіантах реалізації винаходу інший інгібітор RET являє собою сполуку формули I:



I

де R_1 являє собою C6-C24 алкіл або поліетиленгліколь; або її фармацевтично прийнятну форму солі. У деяких варіантах реалізації інший інгібітор RET являє собою додециловий естер 4- {5-[біс(хлоретил)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл}масляної кислоти.

[00821] Додаткові приклади інших інгібіторів RET-кінази включають описані в міжнародній публікації WO № 2016127074, яка включена даний документ за допомогою посилання. Наприклад, в деяких варіантах реалізації інший інгібітор RET являє собою сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, причому:



(I)

де кільця A і B кожне незалежно вибрані з арилу, гетероарилу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

кожен L^1 і L^2 незалежно вибрані з зв'язку, -(C1-C6 алкілен)-, -(C2-C6алкенілен)-, -(C2-C6 алкінілен)-, -(C1-C6 галогеналкілен)-, -(C1-C6 гетероалкілен)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -S(O)2-, -$N(R^1)$-, -O-(C1-C6 алкілен)-, -(C1-C6 алкілен)-O-, -$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)$N(R^1)$-, -(C1-C6 алкілен)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-(C1-C6 алкілен)-, -$N(R^1)$-C(O)-(C1-C6 алкілен)-, -(C1-C6 алкілен)-$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)-$N(R^1)$-(C1-C6 алкілен)-, -(C1-C6 алкілен)-C(O)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-(C1-C6 алкілен)-, і -$S(O)_2$-$N(R^1)$-(C1-C6 алкілен)-; де кожен алкілен, алкенілен, алкінілен, галогеналкілен і гетероалкілен незалежно заміщені 0-5 R^1;

кожен R^A і R^B незалежно вибраний з C1-C6 алкіла, C1-C6 алкокси, галогену, C1-C6 галогеналкіла, C1-C6 гідроксиалкіла, C1-C6 гетероалкіла і -$N(R^1)(R^1)$; де кожен алкіл, алкокси, галогеналкіл, гідроксиалкіл і гідроксиалкіл незалежно заміщені 0-5 R^a;

кожен R^C і R^D незалежно вибраний з C1-C6 алкіла, C2-C6 алкенілу, C2-C6 алкінілу, C1-C6 алкокси, галогену, C1-C6 гетероалкілу, C1-C6 галогеналкілу, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 гідроксиалкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, арилокси, аралкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, нітро, ціано, -C(O)R^1, -OC(O)R^1, -C(O)OR^1, -(C1-C6 алкілен)-C(O)R^1, -SR ^{1}, -$S(O)_2R^1$, -$S(O)_2$-$N(R^1)$ (R^1), -(C1-C6 алкілен)-$S(O)_2$ R^1,-(C1-C6 алкілен)-$S(O)_2$ -$N(R^1)$ (R^1), -$N(R^1)(R^1)$-C(O)-$N(R^1)$ (R^1)-$N(R^1)$-C(O)R^1, -$N(R^1)$-C(O)OR ^{1},-(C1-C6 алкілен)-$N(R^1)$-C(O)R^1, -$N(R^1)S(O)_2R^1$ і -P(O)(R^1)(R^1); де кожен з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, гетероалкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, гідроксиалкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, арилокси, аралкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу незалежно заміщений 0-5 R^a; або 2R^C або 2R^D разом з атомом (ами) карбону, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільне або гетероциклільне кільце, незалежно заміщене 0-5 R^a;

кожен R^1 незалежно вибраний з гідрогену, гідроксилу, галогену, тіолу, C1-C6 алкілу, C1-C6 тіоалкілу, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкілу, C1-C6 гідроксиалкілу, C1-C6 гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожен з алкілу, тіоалкілу, алкокси, галогеналкілу, гідроксиалкілу, гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу незалежно заміщений 0-5 R^b, або 2R^1 разом з атомом (ами) карбону, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільне або гетероциклільне кільце, незалежно заміщене 0-5 R^b;

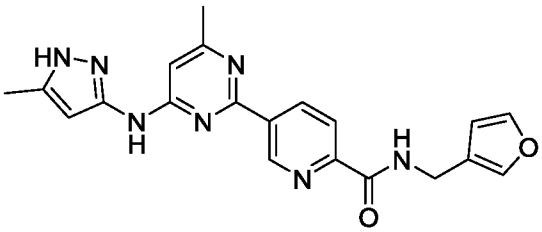
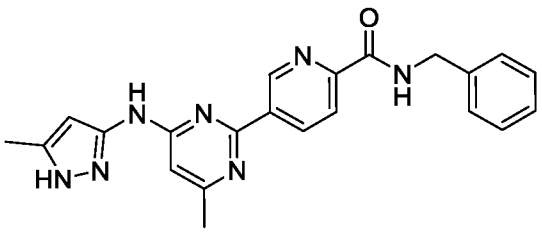
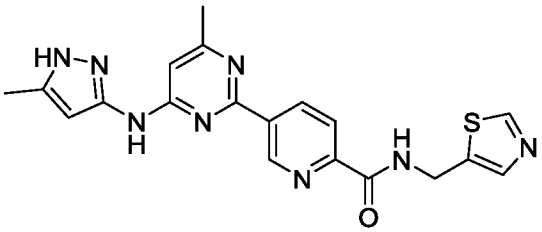
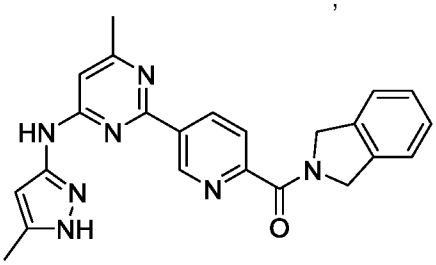
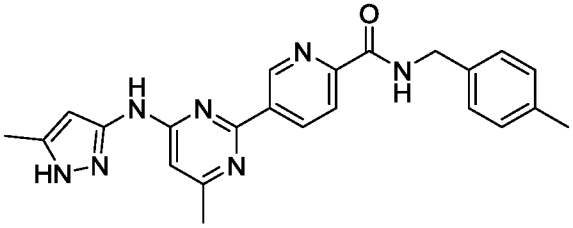
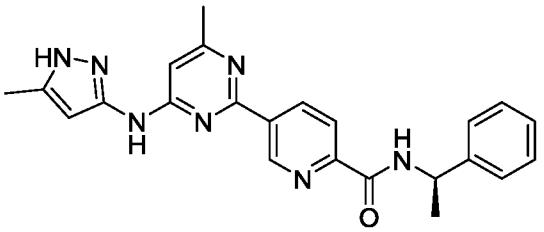
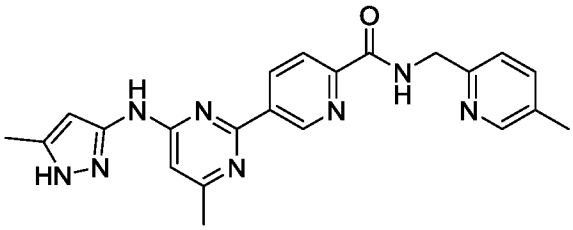
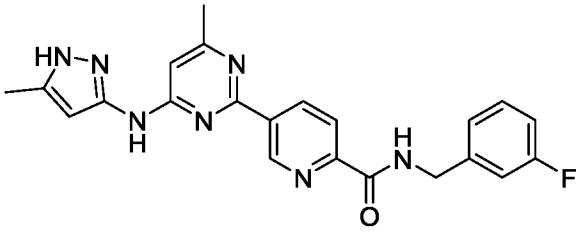
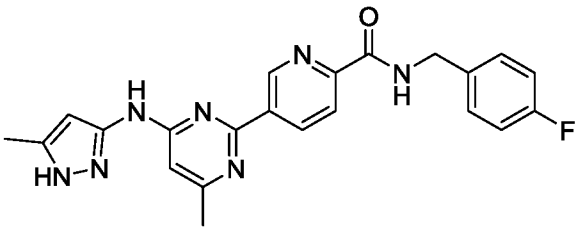
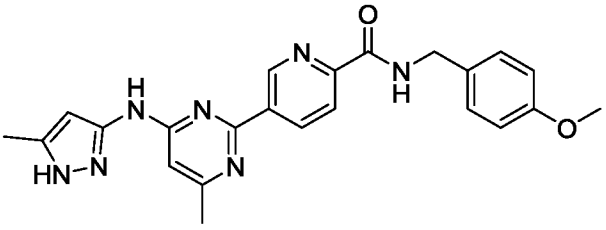
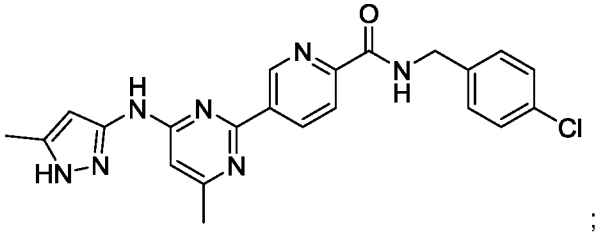
кожен R^a і R^b незалежно являє собою C1-C6 алкіл, галоген, гідроксил, C1-C6 галогеналкіл, C1-C6 гетероалкіл, C1-C6 гідроксиалкіл, C1-C6 алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл або ціано, де кожен з алкілу, галогеналкілу, гетероалкілу, гідроксиалкілу, алкокси, циклоалкілу і гетероциклілу незалежно заміщені 0-5 R';

кожен R' являє собою C1-C6 алкіл, C1-C6 гетероалкіл, галоген, гідроксил, C1-C6 галогеналкіл, C1-C6 гідроксиалкіл, циклоалкіл або ціано; або 2R' разом з атомом (ами), до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце;

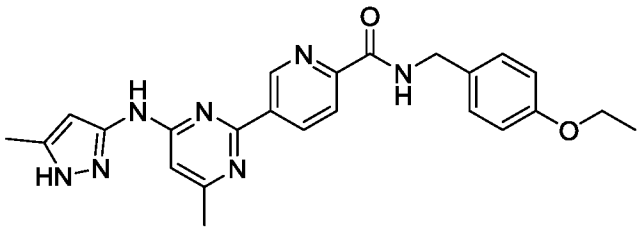
m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

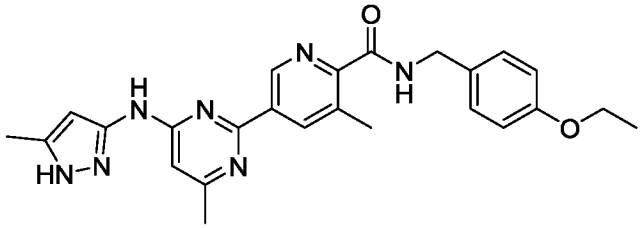
n дорівнює 0, 1 або 2; і

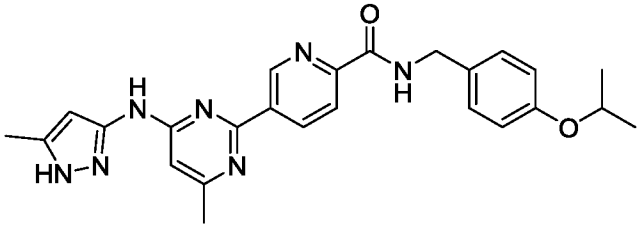
p і q кожен незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Наприклад, інгібітор RET може бути вибраний з групи, що складається з:

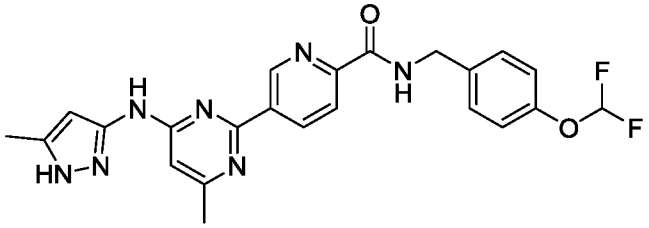

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

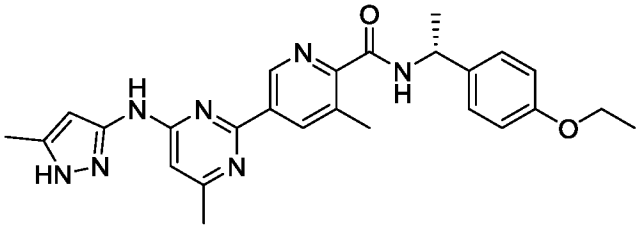
;

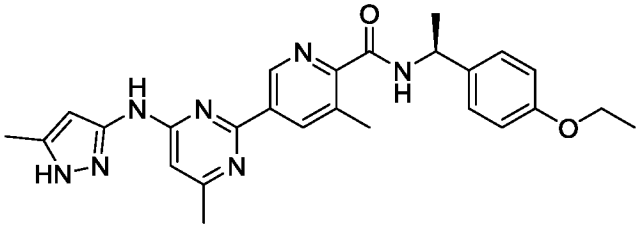

;

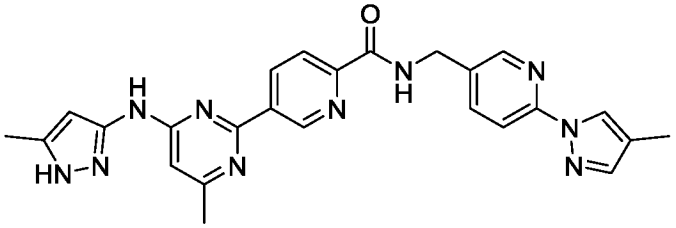

;

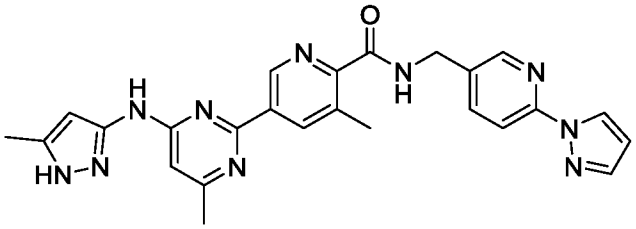

;

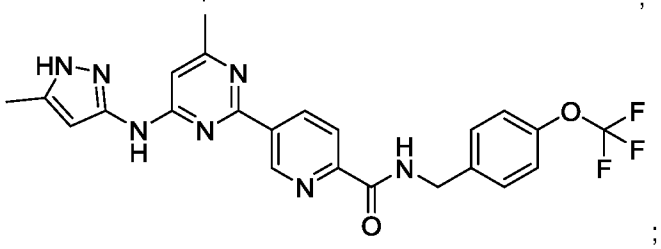

;

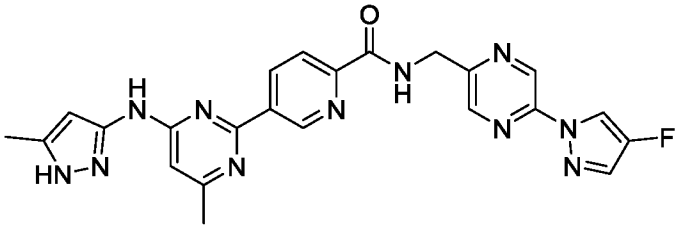

;

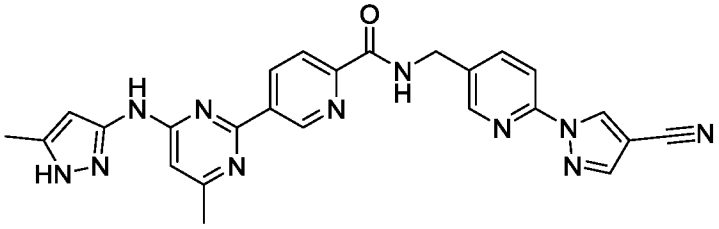

;

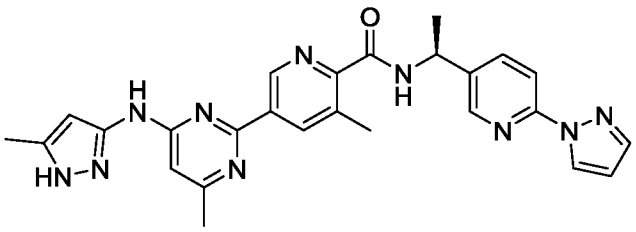

;

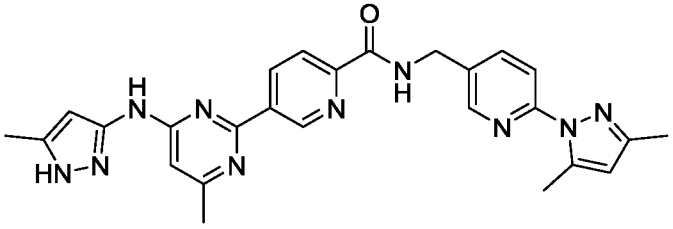

;

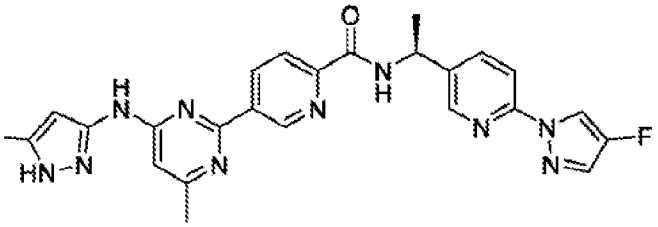

;


;

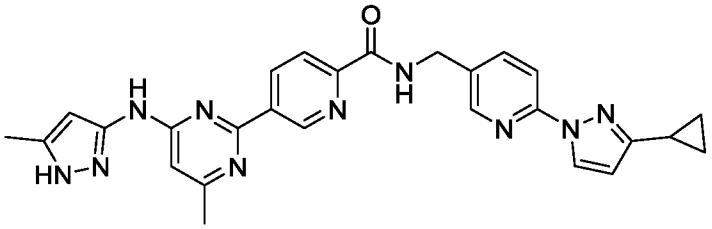

;

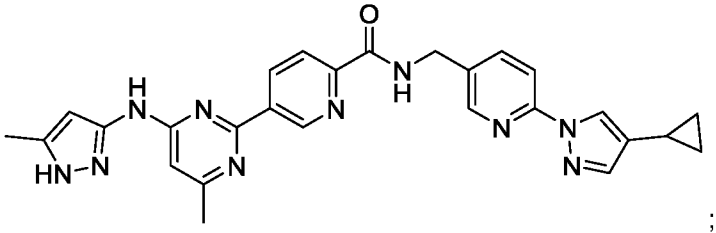

;

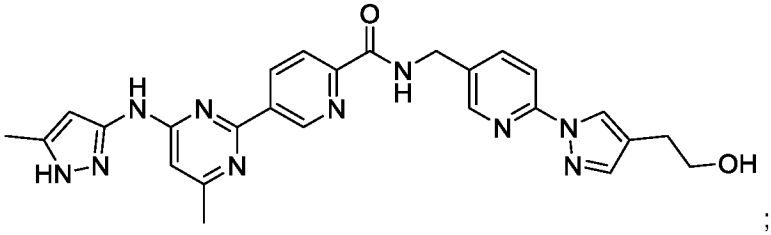

;

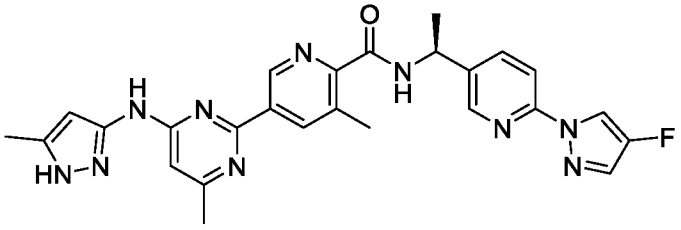

;

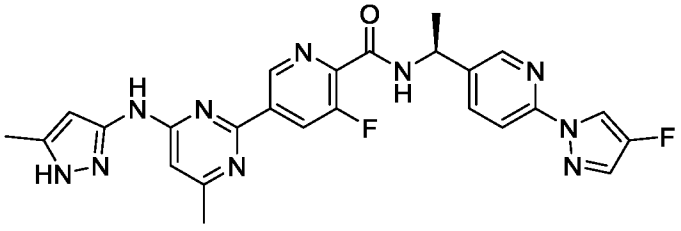
;

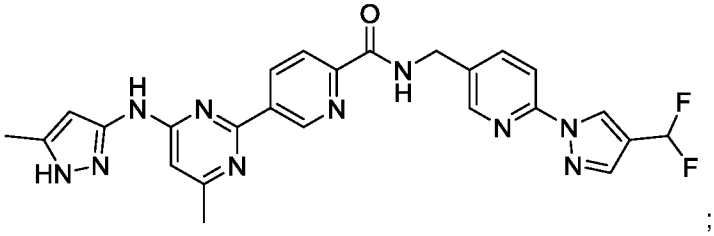

;

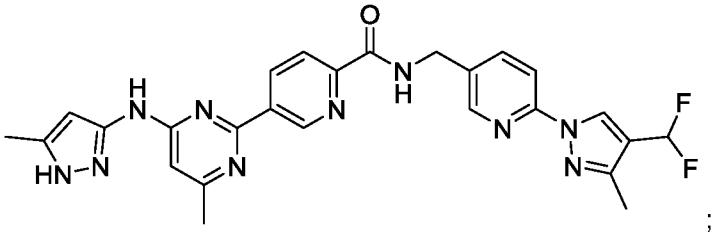

;

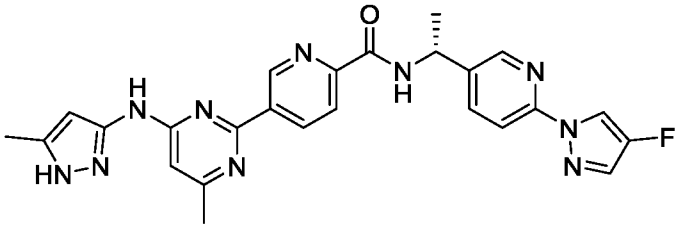

;


;

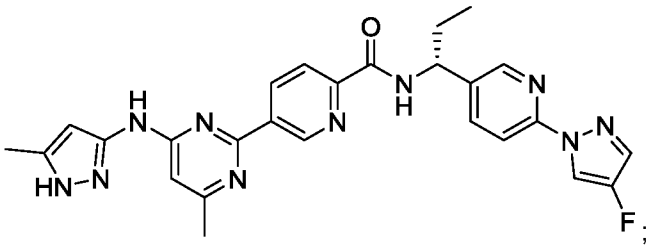

;


;

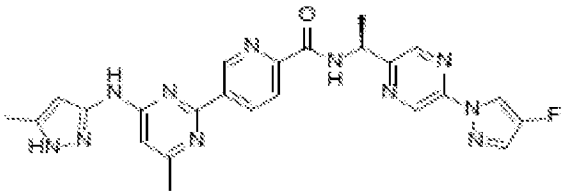

;



;

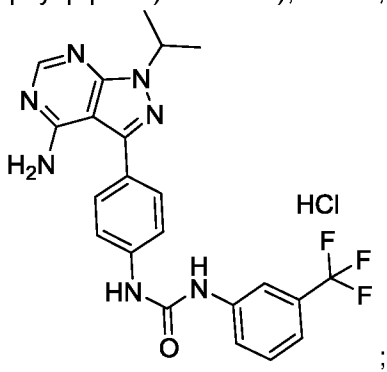


; і



або їх фармацевтично прийнятної солі.

[00822] У деяких варіантах реалізації інгібітор RET вибрано з групи, що складається з: ABT-348 (N- [4-[4-аміно-7-[1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-c]піридин-3-іл]феніл]- N '-(3-флуорфеніл)сечовини); AD-57, який має структуру:



; AD-80 (1-(4-(4-аміно-1-ізопропіл-1H-піразоло [3,4-d]піримідин-3-іл)феніл)-3-(2-флуор-5-(трифлуорметил)феніл)сечовини); ALW-II-41-27 (N-(5 -((4-((4-етилпіперазін-1-іл) метил)-3-(трифлуорметил)феніл)карбамоїл)-2-метилфеніл)-5-(тіофен-2-іл)нікотинаміду); амуватініба (MP470) (N-(бензо [d] [1,3] діоксол-5-ілметил)-4-(бензофуро [3,2-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карботіоаміда); BPR1J373 (похідне 5-фенілтіазол-2-іламінпіримідину); CLM3; дорамапімода (BIRB-796) (1-(3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2-морфоліноетокси)нафталін-1-іл)сечовини); DS-5010; фамітініба (5-[2-(діетиламіно)етил]-2- [(Z)-(5-флуор-2-оксо-1H-індол-3-іліден)метил]-3-метил-6,7-дигідро 1H-піроло [3,2-c] піридин-4-ону); федратініба (SAR 302503, TG101348) (N-(трет-бутил)-3-((5-метил-2-((4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)аміно)піримідин-4 іл)аміно)бензолсульфонаміда); GSK3179106; GSK3352589; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-хлор-1H-піроло [2,3-b]піридин-5-іл)вініл)-N-(4-((4 етилпіперазин-1-іл)метил)-3-(трифлуорметил) феніл)-4-метилбензаміда); NVP-BBT594 (5-((6-ацетамідопіримідин-4-іл)окси)-N-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)-3-(трифлуорметил)феніл)індолін-1-карбоксаміду); PP2 (4-аміно-5-(4-хлорфеніл)-7-(диметилетил)піразоло [3,4-d]піримідин); PP242 (2-(4-аміно-1-ізопропіл-1H-піразоло [3,4-d]піримідин-3-іл)-1H-індол-5-ол); квізартініба (AC220) (1-(5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)-3-(4-(7-(2-морфоліноетокси))бензо [d] імідазо [2,1-b]тіазол-2 іл)феніл)сечовини); семаксаніба (SU5416, інгібітор кінази VEGFR2 III) ((Z)-3 -((3,5-диметил-1H-пірол-2-іл)метилен)індолін-2-она); SU4984 (3- [4-(1-формілпіперазін-4-іл)бензиліденіл] -2-індолінона); вітаферін A ((4β, 5β, 6β, 22R)-4,27-дигідрокси-5,6: 22,26-діепоксиергоста-2,24-дієн-1,26-діона); XL-999 ((Z)-5 -((1-етилпіперидин-4-іл)аміно)-3 -((3-флуорфеніл) (5-метил-1H-імідазол-2-іл)метилен) індолін-2 вона); XMD15-44 (N-(4-((4-етилпіперазін-1-іл) метил)-3-(трифлуорметил) феніл)-4-метил-3-(піридин-3-

ілетініл)бензаміда); Y078-DM1 (кон'югат антитіло-лікарський засіб, що складається з антитіла RET (Y078), пов'язаного з похідним цитотоксичного агента майтанзіна); і Y078-DM1 (кон'югат антитіло-лікарський засіб, що складається з антитіла RET (Y078), пов'язаного з похідним цитотоксичного агента майтанзіна).

[00823] Додаткові приклади інгібіторів RET включають: N-(2-флуор-5-трифлуорметилфеніл)-N'- {4'-[(2"-бензамідо)піридин-4"-іламіно]феніл} сечовину; 1-ізопропіл-3-(фенілетиніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін; 3 -((6,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно)-4-флуор-2-метилфенол; N-(5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)-2-(4-(імідазо[1,2-a]піридин-6-іл)феніл)ацетамід; N-(5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)-2-(3-(імідазо[1,2-b]піридазин-6-ілокси)феніл)ацетамід; 2-аміно-6-{[2-(4-хлорфеніл)-2-оксоетил]сульфаніл} -4-(3-тієніл)піридин-3,5-дикарбонітрил; і 3-арилуреїдобензиліденіндолін-2-они.

[00824] Інші лікарські засоби включають інгібітори RET, такі як описані, наприклад, в патентах США №№ 7,504,509; 8,012,966; 8,299,057; 8,399,442; 8,067,434; 8,629,135; 8,895,744; 8,937,071; 9,006,256; і 9,035,063; патентних публікаціях США № 2015/0272958; 2015/0238477; 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; міжнародних патентних публікаціях № WO 2017/043550; WO 2017/026718; WO 2016/037578; WO 2016/038519; WO 2016/038552; WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; WO 2005/062795; і WO 2005/044835; і J. Med.Chem. 2012 55 (10), 4872-4876, всі з яких включені в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

[00825] Необмежуючі приклади лікарських засобів, націлених на рецепторну тирозинкіназу (наприклад, Trk), включають афатініб, кабозантініб, цетуксимаб, кризотініб, дабрафеніб, ентректиніб, ерлотиніб, гефітиніб, іматиніб, лапатиніб, лестауртиніб, нілотиніб, пазопаніб, панітумумаб, пертузумаб, сунітиніб, трастузумаб, 1-((3S,4R)-4-(3-флуорфеніл)-1-(2-метоксиетил)піролідин-3-іл)-3-(4-метил-3-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-феніл-1H-піразол-5-іл)сечовину, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005 і TSR-011. Додаткові лікарські засоби, націлені на Trk, включають засоби, описані в патентах США №№ 8450322; 8513263; 8933084; 8791123; 8946226; 8450322; 8299057; і 8912194; патентних публікаціях США №№ 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; і 2015/0306086; міжнародних патентних публікаціях WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; і WO 2013/074518, всі з яких включені в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

[00826] Додаткові приклади інгібіторів Trk можна знайти в патенті США № 8637516, міжнародній публікації № WO 2012/034091, патенті США № 9102671, міжнародній публікації № WO 2012/116217, публікації США № 2010/0297115, міжнародній публікації № WO 2009/053442, патенті США № 8642035, міжнародній публікації № WO 2009092049, патенті США № 8691221, міжнародній публікації № WO 2006131952, всі з яких включені в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі. Типові інгібітори Trk включають GNF-4256, описаний в публікаціях Cancer Chemother. Pharmacol. 75 (1): 131-141, 2015; і GNF-5837 (N-[3-[[2,3-дигідро-2-оксо-3-(1H-пірол-2-ілметилен)-1H-індол-6-іл]аміно]-4-метилфеніл]- N'-[2-флуор-5-(трифлуорметил)феніл]сечовина), описаний в ACS Med. Chem. Lett. 3 (2): 140-145, 2012 (кожна з яких включена в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі).

[00827] Додаткові приклади інгібіторів Trk включають розкриті в патентній публікації США № 2010/0152219, патенті США № 8114989 та міжнародної патентної публікації № WO 2006/123113, всі з яких включені в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі. Приклади інгібіторів Trk включають AZ623, описаний в публікаціях Cancer 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, описаний в Cancer Biol. Ther. 16 (3): 477-483, 2015; AZ64, описаний в Cancer Chemother. Pharmacol. 70: 477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-хлор-N2-(1-(5-флуорпіридин-2-іл)етил)-N4-(5-ізопропокси-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-диамін), описаний в Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009; і AZD7451; кожна з яких включена в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

[00828] Інгібітор Trk може включати інгібітори, описані в патентах США №№ 7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016; і 5844092, кожний з яких включений в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

[00829] Додаткові приклади інгібіторів Trk включають CEP-751, описаний в Int. J. Cancer 72:672-679, 1997; CT327, описаний в Acta Derm. Venereol. 95: 542-548, 2015; сполуки, описані в міжнародній патентній публікації № WO 2012/034095; сполуки, описані в патенті США № 8673347 та міжнародної публікації № WO 2007/022999; сполуки, описані в патенті США № 8338417; сполуки, описані в міжнародній публікації № WO 2016/027754; сполуки, описані в патенті США № 9242977; сполуки, описані в патентній публікації США № 2016/0000783; сунітініб (N-(2-діетиламіноетил)-5 -[(Z)-(5-флуор-2-оксо-1H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксамід), як описано в PLoS One 9:e95628, 2014; сполуки, описані в міжнародній патентній публікації № WO 2011/133637; сполуки, описані в патенті США № 8637256; сполуки, описані в Expert. Opin. Ther. Pat. 24 (7): 731-744, 2014; сполуки, описані в Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009; (R)-2-фенілпіролідин-заміщені імідазопіридазини, наприклад, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-флуорфеніл)піролідин-1-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-[2,4'-біпіридин]-2'-іл)піперидин-4-ол, як описано в ACS Med. Chem. Lett. 6 (5): 562-567, 2015; GTx-186 та інші, як описано в PLoS One 8 (12): e83380, 2013; K252a ((9S-(9α, 10β, 12α))- 2,3,9,10,11,12-гексагідро-10-гідрокси-10-(метоксикарбоніл)-9-метил-9,12-епокси-1H- диіндоло[1,2,3-fg: 3 ', 2', 1 '-kl]піроло[3,4-i] [1,6]бензодіазоцин-1-он), як описано в Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010; 4-амінопіразолілпіримідини, наприклад, AZ-23 (((S)-5-хлор-N2-(1-(5-флуорпіридин-2-іл)етил)-N4-(5-ізопропокси-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін), як описано в JJ. Med. Chem. 51 (15): 4672-4684, 2008; PHA-739358 (данузертіб), як описано в Mol. Cancer Ther. 6: 3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-тетрагідро-13-метил-5-оксо-12H-індоло [2,3-a]піроло[3,4-c]карбазол-12-пропаннітрил), як описано в J . Neurochem. 72: 919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-метиліндол-3-іл)метиліден]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-он), як описано в IJAE 115: 117, 2010; мілцикліб (PHA-848125AC), описаний в J. Carcinog. 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3- [3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-ціано-2-пропентіоамід); альтіратініб (N-(4-((2 (циклопропанкарбоксамідо)піридин-4-іл)окси)-2,5-дифлуорфеніл)-N-(4-флуорфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід); кабозантініб (N-(4-((6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси)феніл)-N'-(4-флуорфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід); лестауртініб ((5S, 6S, 8R)-6-гідрокси-6-(гідроксиметил)-5-метил-7,8,14,15-тетрагідро-5H-16-окса-4b, 8a, 14-діазоаміносполуки-5, 8-метанодібензо[b,h]циклоокта[jkl]циклопентил[e]-індацен-13(6H)-он); доватініб (4-аміно-5-флуор-3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензимідазол-2-іл]хінолін-2(1H)-он моно-2-гідроксипропаноат гідрат); ситраватініб (N-(3-флуор-4-((2-(5-(((2-метоксиетил)аміно)метил) піридин-2-іл)тієно [3,2-b]піридин-7-іл)окси)феніл)-N-(4-флуорфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід); ONO-5390556; регорафеніб (гідрат 4-[4-({[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]карбамоїл}аміно)-3-флуорфенокси]-N-метилпіридин-2-карбоксамід); і BCP-902A; кожен з яких включений в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

[00830] Здатність інгібітора Trk діяти в якості інгібітора TrkA, TrkB і / або Trk C може бути перевірена з використанням аналізів, описаних в прикладах A і B у патенті США № 8513263, який включено в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

[00831] У деяких варіантах реалізації інгібітори шляху передачі сигналів включають інгібітори шляху Ras-Raf-MEK-ERK (наприклад, біниметініб, селеметиніб, енкорафініб, сорафеніб, траметиніб і вемурафеніб), інгібітори шляху PI3K-Akt-mTOR-S6K (наприклад, еверолімус, рапаміцин, перифозін, темсіролімус) та інші інгібітори кіназ, такі як барицитиніб, бригатиніб, капматиніб, данусертиб, ібрутиніб, мілцикліб, кверцетин, регорафеніб, руксолітиніб, семаксаніб, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS -088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-аміно-N- [5,6-дигідро-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6- оксо-1H-піроло [4,3,2-ef] [2,3] бензодіазепін-8-іл]циклогексанацетамід), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 і TG101209 (5-метил-2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)бензолсульфонамид).

[00832] Необмежуючі приклади інгібіторів контрольних точок включають іпілімумаб, тремелімумаб, ніволумаб, підилізумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 і пембролізумаб.

[00833] У деяких варіантах реалізації винаходу цитотоксичні хіміотерапевтичні засоби вибрані з триоксиду миш'яку, блеоміцину, кабазитакселу, капецитабіну, карбоплатину, цисплатину, циклофосфаміду, цитарабіну, дакарбазину, даунорубіцину, доцетакселу, доксорубіцину, етопозиду, фторурацилу, гемцитабіну, іринотекану, ломустину, метотрексату, мітоміцину C, оксаліплатину, паклітакселу, пеметрекседу, темозоломіду і вінкристину.

[00834] Необмежуючі приклади спрямованих на ангіогенез варіантів терапії включають афліберцепт і бевацизумаб.

[00835] Термін «імунотерапія» відноситься до агента, який модулює імунну систему. У

деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія може підвищувати експресію і/або активність регулятора імунної системи. У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія може знижувати експресію і/або активність регулятора імунної системи. У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія може задіювати імунну клітину і/або підвищувати її активність.

[00836] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою клітинну імунотерапію (наприклад, адоптивну Т-клітинну терапію, терапію дендритними клітинами, терапію природними клітинами-кілерами). У деяких варіантах реалізації винаходу клітинна імунотерапія являє собою sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). У деяких варіантах реалізації винаходу клітинна імунотерапія включає клітини, які експресують рецептор химерного антигена (CAR). У деяких варіантах реалізації винаходу клітинна імунотерапія являє собою терапію клітинами CAR-T. У деяких варіантах реалізації винаходу клітинна терапія CAR-T являє собою tisagenlecleucel (Kymriah™).

[00837] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою терапію на основі антитіл (наприклад, моноклональних антитіл, кон'югованих антитіл). У деяких варіантах реалізації винаходу терапія на основі антитіл являє собою застосування бевацизумабу (мвасті™, авастин®), трастузумабу (герцептин®), авелумабу (бавенціо®), ритуксимабу (мабтера™, ритуксан®), едреколомабу (панорекс), даратумумабу (дарзалекс®), оларатумабу (ларtруво™), офатумумабу (арзерра®), алемтузумабу (кампат®), цетуксимабу (ербітукс®), ореговомабу, пембролізумабу (кейтруда®), динутиксимабу (унітуксин®), обінутузумабу (газива®), тремелімумабу (CP-675,206), рамуцирумабу (цирамза®), ублітуксимабу (TG-1101), панітумумабу (вектибікс®), елотузумабу (емпліциті™), авелумабу (бавенціо®), неситумумабу (портрацца™), цирмутузумабу (UC-961), ібритумомабу (зевалин®), ізатуксимабу (SAR650984), німотузумабу, фрезолімумабу (GC1008), лірилумабу (INN), могамулізумабу (потелігео®), фіклатузумабу (AV-299), деносумабу (Х-гева®), ганітумабу, уреліумабу, підилізумабу або аматуксимабу.

[00838] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою застосування кон'югату антитіло-лікарський препарат. У деяких варіантах реалізації винаходу кон'югат антитіло-лікарський препарат являє собою гемтузумаб озогаміцин (мілотарг™), інотузумаб озогаміцин (беспонса®), брентуксимаб ведотин (адцетрис®), адо-трастузумаб емтансин (TDM-1; кадцила®), мірветуксимаб соравтанзин (IMGN853) або анетумаб равтанзин.

[00839] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія включає застосування блінатумомабу (AMG103; блінцито®) або мідостаурину (ридапт).

[00840] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія включає застосування токсину. У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою застосування денілейкін дифтитоксу (онтак®).

[00841] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою терапію на основі цитокінів. У деяких варіантах реалізації винаходу терапія на основі цитокінів являє собою терапію інтерлейкіном 2 (IL-2), терапію інтерфероном альфа (IFNα), терапію гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF), терапію інтерлейкіном 12 (IL-12), терапію інтерлейкіном 15 (IL-15), терапію інтерлейкіном 7 (IL-7) або терапію еритропоетином-альфа (EPO). У деяких варіантах реалізації винаходу терапія IL-2 являє собою альдеслейкін (пролейкін®). У деяких варіантах реалізації винаходу терапія IFNα являє собою інтронА® (роферон-А®). У деяких варіантах реалізації винаходу терапія G-CSF являє собою філграстим (нейпоген®).

[00842] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою застосування інгібіторів імунних контрольних точок. У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія включає застосування одного або більше інгібіторів імунних контрольних точок. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор імунних контрольних точок являє собою інгібітор CTLA-4, інгібітор PD-1 або інгібітор PD-L1. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор CTLA-4 являє собою іпілімумаб (ервой®) або тремелімумаб (CP-675,206). У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор PD-1 являє собою пембролізумаб (кейтруда®) або ніволумаб (опдиво®). У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор PD-L1 являє собою атезолізумаб (тецентрик®), авелумаб (бавенціо®) або дурвалумаб (імфінзі™).

[00843] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою імунотерапію на основі мРНК. У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія на основі мРНК являє собою застосування CV9104 (дивіться, наприклад, Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; і Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

[00844] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою терапію на основі бацил Кальмета-Герена (БКГ).

[00845] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою терапію

онколітичним вірусом. У деяких варіантах реалізації винаходу терапія онколітичним вірусом являє собою застосування talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

[00846] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою застосування протиракової вакцини. У деяких варіантах реалізації винаходу протиракова вакцина являє собою вакцину проти вірусу папіломи людини (ВПЛ). У деяких варіантах реалізації винаходу вакцина проти ВПЛ являє собою гардасил®, гардасил9® або церварикс®. У деяких варіантах реалізації винаходу протиракова вакцина являє собою вакцину проти вірусу гепатиту В (ВГВ). У деяких варіантах реалізації винаходу вакцина проти ВГВ являє собою енгерикс-В®, рекомбіваксГВ® або GI-13020 (тармоген®). У деяких варіантах реалізації винаходу протиракова вакцина являє собою твінрикс® або педіарикс®. У деяких варіантах реалізації винаходу протиракова вакцина являє собою біоваксID®, онкофаг®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, риндопепімут®, цимавакс-ЕФР, лапулейцел-Т (APC8024; нейвенге™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлізимут-L (гепко-V5), DCVAX®, SCI-B1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-сурвівак або віагенпуматуцел-L (HS-110).

[00847] У деяких варіантах реалізації винаходу імунотерапія являє собою застосування пептидної вакцини. У деяких варіантах реалізації винаходу пептидна вакцина являє собою неліпімут-S (E75) (нейвакс™), IMA901 або сурвакс M (SVN53-67). У деяких варіантах реалізації винаходу протиракова вакцина є імуногенною автологічною неоантигенною вакциною (дивіться, наприклад, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). У деяких варіантах реалізації винаходу протиракова вакцина являє собою RGSH4K або NEO-PV-01. У деяких варіантах реалізації винаходу протиракова вакцина являє собою вакцину на основі ДНК. У деяких варіантах реалізації винаходу вакцина на основі ДНК являє собою ДНК-вакцину мамаглобін-А (дивіться, наприклад, Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

[00848] У деяких варіантах реалізації винаходу імунні агенти обрано з альдеслейкіну, інтерферону альфа-2b, іпілімумабу, ламбролізумабу, ніволумабу, преднізону та сипулейцелу-Т.

[00849] Необмежуючі приклади променевої терапії включають терапію на основі радіоактивного йоду, зовнішню дистанційну променеву терапію та терапію на основі радію 223.

[00850] Додаткові інгібітори кінази включають описані, наприклад, у патентах США № 7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; публікації США № US 2015/0018336; Міжнародних публікаціях № WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; і WO 2016/075224, які у повному обсязі включено у цей документ за допомогою посилання.

[00851] Додаткові приклади інгібіторів кінази включають описані, наприклад, у WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; і WO 2014/011900, які усі у повному обсязі включено у цей документ за допомогою посилання.

[00852] Відповідно, у цьому документі також запропоновано спосіб лікування раку, який включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної комбінації, яка містить (a) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, (b) додатковий терапевтичний агент і, (c) необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування раку, при цьому кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату та додаткового терапевтичного агента сукупно ефективні у разі лікування раку.

[00853] У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий (-і) терапевтичний (-і) агент (-и) включає (-ють) будь-який з перелічених вище варіантів терапії або терапевтичних агентів, які відповідають стандартам лікування раку, при цьому рак характеризується дисрегуляцією гена RET, RET-білка або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них.

[00854] Ці додаткові терапевтичні агенти можна вводити з однією або більше дозами сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції, у вигляді частини однієї або у вигляді окремих дозованих форм, одним або різними шляхами введення і/або згідно з однаковими або різними схемами введення відповідно до стандартної фармацевтичної практики, відомої фахівцю у цій галузі техніки.

[00855] Крім того, у цьому документі запропоновано (i) фармацевтичну комбінацію для лікування раку у пацієнта, що потребує цього, яка містить (a) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, (b) щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, будь-який з типових додаткових терапевтичних агентів, описаних у цьому документі або відомих у цій галузі техніки), і, (c) необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування раку, при цьому кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату та додаткового терапевтичного засобу сукупно ефективні у разі лікування раку; (ii) фармацевтичну композицію, яка містить таку комбінацію; (iii) застосування такої комбінації для приготування лікарського засобу для лікування раку; і (iv) комерційну упаковку або продукт, які містять таку комбінацію в якості комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування; і спосіб лікування раку у пацієнта, що потребує цього. В одному варіанті реалізації винаходу пацієнт є людиною. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою RET-асоційований рак. Наприклад, це RET-асоційований рак, який має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00856] У контексті цього документу термін «фармацевтична комбінація» відноситься до фармацевтичного терапевтичного засобу, який отримують у результаті змішування або комбінування більш ніж одного активного інгредієнта, і який включає як фіксовані, так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін «фіксована комбінація» означає, що сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, хіміотерапевтичний агент) вводять пацієнту одночасно у формі однієї композиції або дозування. Термін «нефіксована комбінація» означає, що сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват і щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, хіміотерапевтичний агент) приготовані у вигляді окремих композицій або дозувань так, щоб їх можна було вводити пацієнту, що потребує цього, одночасно, паралельно або послідовно з різними проміжними інтервалами, причому таке введення забезпечує ефективні рівні двох або більше сполук в організмі пацієнта. Це також відноситься до «коктейльної» терапії, наприклад, до введення трьох або більше активних інгредієнтів.

[00857] Відповідно, у цьому документі також запропоновано спосіб лікування раку, який включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної комбінації для лікування раку, яка містить (a) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, (b) додатковий терапевтичний агент і, (c) необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування раку, при цьому кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату та додаткового терапевтичного агента сукупно ефективні у разі лікування раку. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і додатковий терапевтичний агент вводять одночасно у вигляді роздільних доз. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і додатковий терапевтичний агент вводять у вигляді окремих доз, послідовно у будь-якому порядку, у сукупно терапевтично ефективних кількостях, наприклад, у щодобових дозуваннях або з перервами. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і додатковий терапевтичний агент вводять одночасно у вигляді комбінованого дозування. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою RET-асоційований рак. Наприклад, це RET-асоційований рак, який має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00858] У цьому документі також запропоновано спосіб лікування захворювання або порушення, опосередкованого RET, у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу захворювання або порушення, опосередковане RET, являє собою дисрегуляцію гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них. Наприклад, дисрегуляція гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них включає наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. Захворювання або порушення, опосередковане RET, може включати будь-які захворювання, порушення або патологічний стан, які прямо або непрямо пов'язані з експресією або активністю RET, включаючи надекспресію і/або аномальні рівні активності. В одному варіанті реалізації винаходу захворювання являє собою рак (наприклад, RET-асоційований рак). В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою будь-який з видів раку або видів RET-асоційованого раку, описаних у цьому документі.

[00859] Хоча генетична основа онкогенезу може розрізнятися для різних типів раку, клітинні та молекулярні механізми, необхідні для метастазування, схоже, однакові для всіх типів солідних пухлин. Під час метастатичного каскаду у ракових клітинах відбувається втрата реакцій, що інгібують ріст, вони піддаються змінам щодо адгезивності та виробляють ферменти, які можуть руйнувати компоненти позаклітинного матриксу. Це призводить до відділення пухлинних клітин від початкової пухлини, інфільтрації у кров через новоутворену судинну мережу, міграції та екстравазації пухлинних клітин у сприятливі віддалені ділянки, де вони можуть утворювати колонії. Велику кількість генів було ідентифіковано як промотори або супресори метастазування. Наприклад, надекспресія нейротрофічного фактору гліальних клітин (GDNF) і його рецепторної RET-тирозинкінази корелює з проліферацією та метастазуванням раку. Дивіться, наприклад, Zeng, Q. et al. J. Int. Med. Res. (2008) 36(4): 656-64.

[00860] Відповідно, у цьому документі також запропоновано способи інгібування, запобігання, допомоги у запобіганні або зниження симптомів метастазування раку у пацієнта, що потребує цього, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції. Такі методи можна застосовувати у разі лікування одного або декількох видів раку, описаних у цьому документі. Дивіться, наприклад, публікацію США № 2013/0029925; Міжнародну публікацію № WO 2014/083567; і патент США № 8568998. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою RET-асоційований рак. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват застосовують у комбінації з додатковою терапією або іншим терапевтичним агентом, включаючи хіміотерапевтичний агент, такий як інгібітор кінази. Наприклад, це перший або другий інгібітор RET-кінази.

[00861] Термін «метастазування» є відомим у цій галузі техніки терміном і означає утворення додаткової пухлини (наприклад, солідної пухлині) у ділянці, віддаленій від первинної пухлини, в організмі суб'єкта або пацієнта, при цьому додаткова пухлина містить такі самі або подібні ракові клітини, що й первинна пухлина.

[00862] Також запропоновано способи зниження ризику розвитку метастазування або додаткового метастазування у пацієнта з RET-асоційованим раком, які включають: обрання, визначення або діагностування пацієнта як такого, що має RET-асоційований рак, і введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату пацієнту, якого було обрано, визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований рак. Також запропоновано способи зниження ризику розвитку метастазування або додаткового метастазування у пацієнта з RET-асоційованим раком, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату пацієнту з RET-асоційованим раком. Зниження ризику розвитку метастазування або додаткового метастазування у пацієнта з RET-асоційованим раком можна порівнювати з ризиком розвитку метастазування або додаткового метастазування у пацієнта до лікування або порівнювати з пацієнтом або популяцією пацієнтів, які мають схожий або такий самий RET-асоційований рак, і які не отримували ніякого лікування або отримували інше лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу RET-асоційований рак являє собою RET-асоційований рак, який має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET.

[00863] Вираз «ризик розвитку метастазування» означає ризик того, що у суб'єкта або пацієнта, який має первинну пухлину, розвиватиметься додаткова пухлина (наприклад, солідна пухлина) у ділянці, віддаленій від первинної пухлини в організмі суб'єкта або пацієнта, впродовж встановленого періоду часу, при цьому додаткова пухлина містить такі самі або подібні ракові клітини, що й первинна пухлина. Способи зниження ризику розвитку метастазування у суб'єкта або пацієнта, який має рак, описано у цьому документі.

[00864] Вираз «ризик розвитку додаткових метастазів» означає ризик того, що у суб'єкта або пацієнта, який має первинну пухлину та одну або більше додаткових пухлин у ділянках, віддалених від первинної пухлини (при цьому одна або більше додаткових пухлин містять такі самі або подібні ракові клітини, що й первинна пухлина), розвиватиметься одна або більше інших пухлин, віддалених від первинної пухлини, при цьому додаткові пухлини містять такі самі або подібні ракові клітини, що й первинна пухлина. Способи зниження ризику розвитку додаткових метастазів описано у цьому документі.

[00865] У контексті цього документу «перший інгібітор RET-кінази» або «перший інгібітор RET» являє собою інгібітор RET-кінази за визначенням цього документу, але який не містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват за визначенням цього документу. У контексті цього документу «другий інгібітор RET-кінази» або «другий інгібітор RET» являє собою інгібітор RET-кінази за визначенням цього документу, але який не містить сполуку

формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват за визначенням цього документу. Коли у способі, запропонованому у цьому документі, присутні як перший, так і другий інгібітори RET, перший і другий інгібітори RET-кінази розрізняються.

[00866] У деяких варіантах реалізації винаходу наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET у пухлині призводить до того, що пухлина стає більш резистентною до лікування першим інгібітором RET. Способи, застосовні, коли мутація резистентності до інгібіторів RET викликає підвищення резистентності пухлини до лікування першим інгібітором RET, описано нижче. Наприклад, у цьому документі запропоновано способи лікування суб'єкта, що має рак, які включають: визначення суб'єкта, який має ракову клітину, що має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і введення визначеному суб'єкту сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват вводять у комбінації з першим інгібітором RET. Також запропоновано способи лікування суб'єкта, якого було визначено як такого, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, які включають введення суб'єкту сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват вводять у комбінації з першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E.

[00867] Наприклад, у цьому документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають (a) виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від суб'єкта; і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості першого інгібітору RET, при цьому перший інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (d) введення суб'єкту сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (b) суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у цьому документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають (a) виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від суб'єкта; і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості першого інгібітору RET, при цьому перший інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (d) введення сполуки формули I, обраної з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію

резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (b) суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у цьому документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають (a) виявлення одного або більше злитих білків із таблиці 1 і/або однієї або більше точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази з таблиці 2 у зразку від суб'єкта; і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості першого інгібітору RET, при цьому перший інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET із таблиць 3 або 4; і (d) введення сполуки формули I, обраної з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (b) суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у цьому документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають (a) виявлення злитого білка KIF5B-RET у зразку від суб'єкта; і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості першого інгібітору RET, при цьому перший інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET V804M; і (d) введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвата, обраної з групи, що складається із сполуки формули I, обраної з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (b) суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET.

[00868] В якості іншого прикладу у цьому документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку, у пацієнта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (d)

введення другого інгібітору RET, при цьому другий інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864, в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення суб'єкту додаткової дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у даному документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, обраної з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (d) введення другого інгібітору RET, при цьому другий інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864, в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення суб'єкту додаткової дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у даному документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення одного або більше злитих білків із таблиці 1 і/або однієї або більше точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази з таблиці 2 у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, обраної з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET із таблиць 3 або 4; і (d) введення другого інгібітору RET, при цьому другий інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864, в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення суб'єкту додаткової дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у даному документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення

злитого білка KIF5B-RET у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, обраної з і) прикладу № 1-20; іі) прикладу № 21-40; ііі) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, мутацію резистентності до інгібіторів RET V804M; і (d) введення другого інгібітору RET, при цьому другий інгібітор RET обрано з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, фортинібу, BLU667 і BLU6864, в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (e) введення суб'єкту додаткової дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET.

[00869] Також у цьому документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку, у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (d) введення додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b) суб'єкту в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом (наприклад, другим інгібітором RET, другою сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю, або імунотерапією) або протираковою терапією (наприклад, хірургічним втручанням або опроміненням), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у даному документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, обраної з і) прикладу № 1-20; іі) прикладу № 21-40; ііі) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (d) введення додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b) суб'єкту в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом (наприклад, другим інгібітором RET, другою сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю, або імунотерапією) або протираковою терапією (наприклад, хірургічним втручанням або опроміненням), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу у даному документі

запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення одного або більше злитих білків із таблиці 1 і/або однієї або більше точкових мутацій/вставок/делецій у білку RET-кінази з таблиці 2 у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвата, обраної з групи, що складається зі сполуки формули I, обраної з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET з таблиць 3 або 4; і (d) введення додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b) суб'єкту в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом (наприклад, другим інгібітором RET, другою сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю, або імунотерапією) або протиракoвою терапією (наприклад, хірургічним втручанням або опроміненням), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу другий інгібітор RET, обраний з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, форетинібу, BLU667 і BLU6864, вводять на етапі (d). У деяких варіантах реалізації винаходу у даному документі запропоновано способи лікування RET-асоційованого раку у суб'єкта, що потребує такого лікування, які включають a) виявлення злитого білка KIF5B-RET у зразку від суб'єкта; і b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, обраної з i) прикладу № 1-20; ii) прикладу № 21-40; iii) прикладу № 41-49; iv) прикладу № 50-70; v) прикладу № 71-89; vi) прикладу № 90-109; vii) прикладу № 110-129; viii) прикладу № 130-149; ix) прикладу № 150-169; x) прикладу № 170-189; xi) прикладу № 190-209; xii) прикладу № 210-229; xiii) прикладу № 230-249; xiv) прикладу № 250-259; xv) прикладу № 270-289; xvi) прикладу № 290-309; xvii) прикладу № 310-329; xviii) прикладу № 330-349; xix) прикладу № 350-369; xx) прикладу № 370-384; xxi) прикладу № 385-394; xxii) прикладу № 395-407; xxiii) прикладу № 408-427; xxiii) прикладу № 428-447; xxiv) прикладу № 448-467; или xxvi) прикладу № 468-488; xxvii) прикладу № 489-509; xxviii) прикладу № 510-530; xxvix) прикладу № 531-551; xxx) прикладу № 552-572; xxxi) прикладу № 573-593; xxxii) прикладу № 594-614; xxxiii) прикладу № 615-635; xxxiv) прикладу № 636-686; xxxv) прикладу № 687-707; xxxvi) прикладу № 708-728; xxxvii) прикладу № 729-749; xxxviii) прикладу № 750-770; xxxix) прикладу № 771-791; xl) прикладу № 792-812; xli) прикладу № 813-819, або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають (після (b)) (c) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, мутацію резистентності до інгібіторів RET V804M; і (d) введення додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (b) суб'єкту в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом (наприклад, другим інгібітором RET, другою сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю, або імунотерапією) або протиракoвою терапією (наприклад, хірургічним втручанням або опроміненням), якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу другий інгібітор RET, обраний з групи, що складається з кабозантинібу, вандетанібу, алектинібу, сорафенібу, ленватинібу, понатинібу, довітинібу, сунітинібу, форетинібу, BLU667 і BLU6864, вводять на етапі (d).

[00870] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: визначення суб'єкта, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і обрання лікування, яке включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації

винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват вводять у комбінації з першим інгібітором RET. Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: обрання лікування, яке включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату суб'єкту, якого було визначено як такого, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. Також запропоновано способи обрання суб'єкта, що має рак, для лікування, яке не включає застосування першого інгібітору RET в якості монотерапії, які включають: визначення суб'єкта, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і обрання визначеного суб'єкта для лікування, яке включає застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Також запропоновано способи обрання суб'єкта, що має рак, для лікування, яке не включає застосування першого інгібітору RET в якості монотерапії, які включають: обрання суб'єкта, якого було визначено як такого, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, для лікування, яке включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E.

[00871] Також запропоновано способи визначення ймовірності того, що у суб'єкта, який має рак (наприклад, RET-асоційований рак), буде позитивна відповідь на лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії, які включають: визначення наявності у раковій клітині у зразку, отриманому від суб'єкта, однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення того, що у суб'єкта, який має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, знижена ймовірність позитивної відповіді (тобто підвищена ймовірність негативної відповіді) на лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії. Також запропоновано способи визначення ймовірності того, що у суб'єкта, який має рак (наприклад, RET-асоційований рак), буде позитивна відповідь на лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії, які включають: визначення наявності у раковій клітині у зразку, отриманому від суб'єкта, однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення того, що у суб'єкта, який не має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, підвищена ймовірність позитивної відповіді на лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії у порівнянні з суб'єктом, який має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. Також запропоновано способи прогнозування ефективності лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії у суб'єкта, що має рак, які включають: визначення того, чи має ракова клітина в зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення того, що лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії менш ймовірно буде ефективним у випадку суб'єкта, який має ракову клітину у зразку, отриманому від суб'єкта, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. Також запропоновано способи прогнозування ефективності лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії у суб'єкта, що має рак, які включають: визначення того, що лікування першим інгібітором RET в якості монотерапії менш ймовірно буде ефективним у випадку суб'єкта, який має ракову клітину у зразку, отриманому від суб'єкта, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E.

[00872] Також запропоновано способи лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: (a) введення суб'єкту однієї або більше доз першого інгібітору RET упродовж деякого періоду часу; (b) після (a) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (c) введення суб'єкту сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (d) введення додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (a) суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких суб'єкту вводять додаткові дози

першого інгібітору RET з етапу (a), суб'єкту також можна вводити інший протираковий агент (наприклад, другий інгібітор RET або сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, або імунотерапію). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою будь-який протираковий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протираковий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації етапу (c) інший інгібітор RET може бути першим інгібітором RET, який вводиться на етапі (a). У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E.

[00873] Також запропоновано способи лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: (a) введення суб'єкту однієї або більше доз першого інгібітору RET упродовж деякого періоду часу; (b) після (a) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (c) введення другого інгібітору RET в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (d) введення додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (a) суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких суб'єкту вводять додаткові дози першого інгібітору RET з етапу (a), суб'єкту також можна вводити інший протираковий агент. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою будь-який протираковий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протираковий агент являє собою другий інгібітор RET (наприклад, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою імунотерапію.

[00874] Також запропоновано способи лікування для суб'єкта, що має рак (наприклад, RET-асоційований рак), які включають: (a) визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, який має рак і якому раніше вводили одну або більше доз першого інгібітору RET, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і (b) введення суб'єкту сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (c) введення додаткових доз першого інгібітору RET, який раніше вводили суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких суб'єкту вводять додаткові дози першого інгібітору RET, який вводили йому раніше, суб'єкту також можна вводити інший протираковий агент (наприклад, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, або імунотерапію). У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою будь-який протираковий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протираковий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації етапу (b) інший протираковий агент може бути першим інгібітором RET, який вводиться на етапі (a).

[00875] Також запропоновано способи лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: (a) визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, який має рак і якому раніше вводили одну або більше доз першого інгібітору RET, одну або більше мутацій

резистентності до інгібіторів RET; і (b) введення другого інгібітору RET в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (c) введення додаткових доз першого інгібітору RET, який раніше вводили суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких суб'єкту вводять додаткові дози першого інгібітору RET, який вводили йому раніше, суб'єкту також можна вводити інший протиракoвий агент. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою другий інгібітор RET (наприклад, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації етапу (b) інший протиракoвий агент може бути першим інгібітором RET, який вводиться на етапі (a).

[00876] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають (a) введення суб'єкту однієї або більше доз першого інгібітору RET упродовж деякого періоду часу; (b) після (a) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (c) обрання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; або (d) обрання додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (a) для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, якщо для суб'єкта обирають додаткові дози першого інгібітору RET з етапу (a), спосіб може додатково включати обрання доз іншого протиракового агента для суб'єкта. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації етапу (c) інший інгібітор RET може бути першим інгібітором RET, який вводиться на етапі (a).

[00877] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають (a) введення суб'єкту однієї або більше доз першого інгібітору RET упродовж деякого періоду часу; (b) після (a) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; і (c) обрання другого інгібітору RET в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; або (d) обрання додаткових доз першого інгібітору RET з етапу (a) для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, якщо для суб'єкта обирають додаткові дози першого інгібітору RET з етапу (a), спосіб може додатково включати обрання доз іншого протиракового агента для суб'єкта. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою другий інгібітор RET (наприклад, сполуку формули I або її

фармацевтично прийнятну сіль або сольват). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації винаходу інший інгібітор RET може бути першим інгібітором RET, який вводиться на етапі (a).

[00878] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають (a) визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, який має рак і якому раніше вводили одну або більше доз першого інгібітору RET, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; (b) обрання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (c) обрання додаткових доз першого інгібітору RET, який раніше вводили суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, якщо для суб'єкта обирають додаткові дози першого інгібітору RET, який раніше вводили суб'єкту, спосіб може додатково включати обрання доз іншого протиракового агента (наприклад, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або імунотерапії) для суб'єкта. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації етапу (c) інший інгібітор RET може бути першим інгібітором RET, який вводиться на етапі (a).

[00879] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають (a) визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, який має рак і якому раніше вводили одну або більше доз першого інгібітору RET, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; (b) обрання другого інгібітору RET в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має щонайменше одну мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (c) обрання додаткових доз першого інгібітору RET, який раніше вводили суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, якщо для суб'єкта обирають додаткові дози першого інгібітору RET, який раніше вводили суб'єкту, спосіб може додатково включати обрання доз іншого протиракового агента (наприклад, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або імунотерапії) для суб'єкта. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою другий інгібітор RET (наприклад, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації винаходу інший інгібітор RET може бути першим інгібітором RET, який вводиться на етапі (a).

[00880] Також запропоновано способи визначення ризику розвитку у суб'єкта раку, що має певну резистентність до першого інгібітору RET, які включають: визначення, чи має клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення суб'єкта, що має клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, як такого, що має підвищену ймовірність розвитку раку, який має певну резистентність до першого інгібітору RET. Також запропоновано способи визначення ризику розвитку у суб'єкта раку, що має певну резистентність до першого інгібітору RET, які включають: визначення суб'єкта, що має клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, як такого, що має підвищену ймовірність розвитку раку, який має певну резистентність до першого інгібітору RET. Також запропоновано способи визначення наявності

раку, що має певну резистентність до першого інгібітору RET, які включають: визначення, чи має клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення того, що у суб'єкта, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, наявний рак, який має певну резистентність до першого інгібітору RET. Також запропоновано способи визначення наявності у суб'єкта раку, що має певну резистентність до першого інгібітору RET, які включають: визначення того, що суб'єкт, що має клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, має рак, який має певну резистентність до першого інгібітору RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET включають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблицях 3 і 4. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET можуть включати заміну в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E.

[00881] У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів мутація резистентності до інгібіторів RET, яка надає підвищену стійкість раковій клітині або пухлині до лікування першим інгібітором RET, може бути будь-якою з мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблиці 3 або 4 (наприклад заміною в амінокислотній позиції 804, наприклад, V804M, V804L або V804E).

[00882] У деяких варіантах реалізації винаходу наявність однієї або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET у пухлині призводить до того, що пухлина стає більш резистентною до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом. Способи, застосовні у випадку, коли мутація резистентності до інгібіторів RET призводить до того, що пухлина стає більш резистентною до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом, описано нижче. Наприклад, у цьому документі запропоновано способи лікування суб'єкта, що має рак, які включають: визначення суб'єкта, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і введення визначеному суб'єкту лікарського засобу, який не містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, в якості монотерапії (наприклад, другого інгібітору RET-кінази). Також запропоновано способи обрання лікування суб'єкта, якого було визначено як такого, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, які включають введення суб'єкту лікарського засобу, який не містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, в якості монотерапії (наприклад, другого інгібітору RET-кінази). У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом.

[00883] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: визначення суб'єкта, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і обрання лікарського засобу, який не містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, в якості монотерапії (наприклад, другого інгібітору RET-кінази). Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: обрання лікарського засобу, який не містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, в якості монотерапії (наприклад, другого інгібітору RET-кінази) для суб'єкта, якого було визначено як такого, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. Також запропоновано способи обрання суб'єкта, що має рак, для лікування, яке не включає застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії (наприклад, другого інгібітору RET-кінази), які включають: визначення суб'єкта, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і обрання визначеного суб'єкта для лікування, яке не включає застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії (наприклад, другого інгібітору RET-кінази). Також запропоновано способи обрання суб'єкта, що має рак, для лікування, яке не включає застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії (наприклад, другого інгібітору RET-кінази), які включають: обрання суб'єкта, якого було визначено як такого, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, для лікування, яке не включає застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом.

[00884] Також запропоновано способи визначення ймовірності того, що у суб'єкта, що має рак, буде позитивна відповідь на лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії, які включають: визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення того, що у суб'єкта, який має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, знижена ймовірність позитивної відповіді на лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії. Також запропоновано способи визначення ймовірності того, що у суб'єкта, що має рак, буде позитивна відповідь на лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії, які включають: визначення того, що у суб'єкта, який має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, знижена ймовірність позитивної відповіді на лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії. Також запропоновано способи прогнозування ефективності лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії у суб'єкта, що має рак, які включають: визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення того, що лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії менш ймовірно буде ефективним у випадку суб'єкта, який має ракову клітину у зразку, отриманому від суб'єкта, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. Також запропоновано способи прогнозування ефективності лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії у суб'єкта, що має рак, які включають: визначення того, що лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом в якості монотерапії менш ймовірно буде ефективним у випадку суб'єкта, який має ракову клітину у зразку, отриманому від суб'єкта, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом.

[00885] Також запропоновано способи лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: (a) введення суб'єкту однієї або більше доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату упродовж деякого періоду часу; (b) після (a) визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і (c) введення другого інгібітору RET або другої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; або (d) введення додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (a) суб'єкту, що має ракову клітину, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких суб'єкту вводять додаткові дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (a), суб'єкту також можна вводити інший протираковий агент або іншу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою будь-який протираковий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протираковий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протираковий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації винаходу іншим інгібітором RET може бути сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, які вводять на етапі (a).

[00886] Також запропоновано способи лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: (a) визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, який має рак і якому раніше вводили одну або більше доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; (b) введення другого інгібітору RET або другої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протираковим агентом суб'єкту, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; або (c) введення додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які раніше вводили суб'єкту, що має ракову клітину, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких суб'єкту вводять додаткові

дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (a), суб'єкту також можна вводити інший протиракoвий агент. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації винаходу іншим інгібітором RET може бути сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, які вводять на етапі (a).

[00887] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: (a) введення однієї або більше доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату упродовж деякого періоду часу; (b) після (a) визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і (c) обрання другого інгібітору RET або другої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (d) обрання додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (a) для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких для суб'єкта обирають додаткові дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (a), спосіб також може включати додаткове обрання іншого протиракового агента. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації винаходу іншим інгібітором RET може бути сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, які вводять на етапі (a).

[00888] Також запропоновано способи обрання лікування для суб'єкта, що має рак, які включають: (a) визначення того, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, який має рак і якому раніше вводили одну або більше доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; (b) обрання другого інгібітору RET або другої сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату в якості монотерапії або у поєднанні з іншим протиракoвим агентом для суб'єкта, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка має мутацію резистентності до інгібіторів RET; або (c) обрання додаткових доз сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які раніше вводили суб'єкту, якщо у суб'єкта є ракова клітина, яка не має мутації резистентності до інгібіторів RET. У деяких варіантах реалізації винаходу, в яких для суб'єкта обирають додаткові дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату з етапу (a), спосіб також може включати додаткове обрання іншого протиракового агента. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою будь-який протиракoвий агент, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, додатковий протиракoвий агент являє собою інший інгібітор RET (наприклад, другий інгібітор RET). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий протиракoвий агент являє собою імунотерапію. У деяких варіантах реалізації винаходу іншим інгібітором RET може бути сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, які вводять на етапі (a).

[00889] Також запропоновано способи визначення ризику розвитку у суб'єкта раку, який має певну резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які включають: визначення, чи має клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення суб'єкта, якщо у суб'єкта є клітина, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, як такого, що має підвищену ймовірність розвитку раку, який має певну резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Також запропоновано способи визначення ризику розвитку у суб'єкта раку, який має певну резистентність до сполуки формули I або її

фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які включають: визначення суб'єкта, що має клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, як такого, що має підвищену ймовірність розвитку раку, який має певну резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Також запропоновано способи визначення наявності раку, який має певну резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які включають: визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET; і визначення того, що суб'єкт, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, має рак, який має певну резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Також запропоновано способи визначення наявності у суб'єкта раку, який має певну резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які включають: визначення того, що суб'єкт, що має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, має рак, який має певну резистентність до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом.

[00890] У деяких варіантах реалізації будь-якого з описаних у цьому документі способів мутація резистентності до інгібіторів RET, яка надає підвищену резистентність раковій клітині або пухлині до лікування сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом, може бути будь-якою з мутацій резистентності до інгібіторів RET, перелічених у таблиці 3 або 4.

[00891] Способи визначення рівня резистентності ракової клітини або пухлини до інгібіторів RET (наприклад, будь-яких інгібіторів RET, описаних у цьому документі або відомих у цій галузі техніки), можна визначити методами, відомими у цій галузі техніки. Наприклад, рівень резистентності ракової клітини до інгібітору RET можна оцінити шляхом визначення IC_{50} інгібітору RET (наприклад, будь-якого інгібітору RET, описаного у цьому документі або відомого у цій галузі техніки) щодо життєздатності ракової клітини. В інших прикладах рівень резистентності ракової клітини до інгібітору RET можна оцінити шляхом визначення швидкості росту ракової клітини у присутності інгібітору RET (наприклад, будь-якого інгібітору RET, описаного у цьому документі). В інших прикладах рівень резистентності пухлини до інгібітору RET можна оцінити шляхом визначення маси або розміру однієї або більше пухлин у суб'єкта під час лікування інгібітором RET (наприклад, будь-яким інгібітором RET, описаним у цьому документі). В інших прикладах рівень резистентності ракової клітини або пухлини до інгібітору RET можна опосередковано оцінити шляхом визначення активності RET-кінази, що містить одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET (тобто тієї самої RET-кінази, яка експресується у раковій клітині або пухлині в організмі суб'єкта). Рівень резистентності ракової клітини або пухлини, які мають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, до інгібітору RET оцінюється відносно рівня резистентності у раковій клітині або пухлині, які не мають мутації резистентності до інгібіторів RET (наприклад, раковій клітині або пухлині, які не мають таких самих мутацій резистентності до інгібіторів RET, раковій клітині або пухлині, які не мають ніяких мутацій резистентності до інгібіторів RET, або раковій клітині або пухлині, які експресують RET-білок дикого типу). Наприклад, певний рівень резистентності ракової клітини або пухлини, що мають одну або більше мутацій резистентності до інгібіторів RET, може складати більш ніж близько 1%, більш ніж близько 2%, більш ніж близько 3%, більш ніж близько 4%, більш ніж близько 5%, більш ніж близько 6%, більш ніж близько 7%, більш ніж близько 8%, більш ніж близько 9%, більш ніж близько 10%, більш ніж близько 11%, більш ніж близько 12%, більш ніж близько 13%, більш ніж близько 14%, більш ніж близько 15%, більш ніж близько 20%, більш ніж близько 25%, більш ніж близько 30%, більш ніж близько 35%, більш ніж близько 40%, більш ніж близько 45%, більш ніж близько 50%, більш ніж близько 60%, більш ніж близько 70%, більш ніж близько 80%, більш ніж близько 90%, більш ніж близько 100%, більш ніж близько 110%, більш ніж близько 120%, більш ніж близько 130%, більш ніж близько 140%, більш ніж близько 150%, більш ніж близько 160%, більш ніж близько 170%, більш ніж близько 180%, більш ніж близько 190%, більш ніж близько 200%, більш ніж близько 210%, більш ніж близько 220%, більш ніж близько 230%, більш ніж близько 240%, більш ніж близько 250%, більш ніж близько 260%, більш ніж близько 270%, більш ніж близько 280%, більш ніж близько 290% або більш ніж близько 300% рівня резистентності у раковій клітині або пухлині, які не мають мутації резистентності до інгібіторів RET (наприклад, раковій клітині або пухлині, які не мають таких самих мутацій резистентності до інгібіторів RET, раковій клітині або пухлині, які не мають ніяких мутацій резистентності до інгібіторів RET, або раковій клітині або пухлині, які експресують RET-

білок дикого типу).

[00892] Вважається, що RET відіграє важливу роль у розвитку та виживаності аферентних ноцицепторів шкіри та кишечнику. У мишей з нокаутом RET-кінази відсутні ентеральні нейрони та присутні інші аномалії нервової системи, що свідчить про необхідність функціонального білкового продукту RET-кінази під час розвитку (Taraviras, S. et al., Development, 1999, 126:2785-2797). Крім того, у популяційних дослідженнях пацієнтів з хворобою Гіршпрунга, що характеризується обструкцією товстої кишки через відсутність нормальної енервації товстої кишки, спостерігається більш висока доля як сімейних, так і спорадичних мутацій RET із втратою функції (Butler Tjaden N., et al., Transl. Res., 2013, 162: 1-15). Синдром подразненого кишечнику (СПК) є поширеним захворюванням, що вражає 10-20% людей в розвинених країнах, і характеризується аномальними ритмом дефекації, здуттям живота та підвищеною чутливістю (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367: 1626-1635). Хоча етіологія СПК невідома, вважається, що він є результатом порушення зв'язку між мозком і шлунково-кишковим трактом, порушень в мікробіомі кишечнику або підвищеного запалення. Результуючі шлунково-кишкові зміни впливають на нормальний транзит через кишечник, що призводить до діареї або запорів. Крім того, у багатьох пацієнтів з СПК сенсибілізація периферичної нервової системи призводить до вісцелярної гіперчутливості або алодинії (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16: 1444-1454). Дивіться, наприклад, публікацію США № 2015/0099762.

[00893] Відповідно, у цьому документі запропоновано способи лікування пацієнта, у якого було діагностовано (або якого було визначено як такого, що має) синдром подразненого кишечнику (СПК), включаючи режим дефекації з переважанням діареї, переважанням запору або змінний режим дефекації, функціональне здуття живота, функціональний запор, функціональну діарею, неуточнений функціональний розлад кишечнику, функціональний абдомінальний больовий синдром, хронічний ідіопатичний запор, функціональні розлади стравоходу, функціональні гастродуоденальні розлади, функціональний аноректальний біль і запальне захворювання кишечнику, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

[00894] У цьому документі також запропоновано способи лікування пацієнта, якого було визначено або діагностовано як такого, що має RET-асоційований синдром подразненого кишечнику (СПК) (наприклад, пацієнта, якого було ідентифіковано або діагностовано як такого, що має RET-асоційований синдром подразненого кишечнику (СПК), за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA, набору для визначення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них в організмі пацієнта або зразку біопсії від пацієнта), які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

[00895] У цьому документі також запропоновано способи лікування болю, пов'язаного з СПК, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват вводять у комбінації з іншим терапевтичним агентом, застосовним для лікування одного або декількох симптомів СПК.

[00896] Також запропоновано способи лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК) у пацієнта, що потребує цього, які включають: (a) визначення, чи є синдром подразненого кишечнику (СПК) у пацієнта RET-асоційованим СПК (наприклад, за допомогою схваленого регуляторним органом, наприклад, схваленого FDA, набору для визначення дисрегуляції гена RET, RET-кінази або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-чого з них в організмі пацієнта або зразку біопсії від пацієнта, або шляхом проведення будь-якого з необмежуючих описаних у цьому документі прикладів аналізу); і (b) у разі визначення СПК як RET-асоційованого СПК, введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

[00897] У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки згідно з цим винаходом застосовні для лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК) у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами або варіантами терапії, ефективними у разі лікування синдрому подразненого кишечнику, які мають такий самий або інший механізм дії. Щонайменше один додатковий терапевтичний агенти можна вводити зі сполукою формули I, або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом у складі однієї або окремих дозованих форм, одним або різними шляхами введення і згідно з однією або різними схемами введення відповідно до стандартної фармацевтичної практики, відомої фахівцю у цій галузі техніки.

[00898] Необмежуючі приклади додаткових терапевтичних засобів для лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК) включають пробіотики, харчові добавки з клітковиною (наприклад, псиліум, метилцелюлозу), протидіарейні препарати (наприклад, лоперамід),

речовини, які зв'язують жовчні кислоти (наприклад, холестирамін, колестипол, колесевелам), антихолінергічні та спазмолітичні препарати (наприклад, гіосціамін, дицикломін), антидепресанти (наприклад, трициклічний антидепресант, такий як іміпрамін або нотриптилін, або селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), такий як флуоксетин, пароксетин), антибіотики (наприклад, рифаксимін), алосетрон і любипростон.

[00899] Відповідно, у цьому документі також запропоновано способи лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК), які включають введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної комбінації для лікування СПК, яка містить (a) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, (b) додатковий терапевтичний агент і, (c) необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування СПК, при цьому кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату та додаткового терапевтичного агента сукупно ефективні у разі лікування СПК. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і додатковий терапевтичний агент вводять одночасно у вигляді роздільних доз. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і додатковий терапевтичний агент вводять у вигляді окремих доз, послідовно у будь-якому порядку, у сукупно терапевтично ефективних кількостях, наприклад, у щодобових дозуваннях або з перервами. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і додатковий терапевтичний агент вводять одночасно у вигляді комбінованого дозування.

[00900] Крім того, у цьому документі запропоновано (i) фармацевтичну комбінацію для лікування синдрому подразненого кишечнику у пацієнта, що потребує цього, яка містить (a) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, (b) щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, будь-який з типових додаткових терапевтичних агентів, описаних у цьому документі або відомих у цій галузі техніки), і, (c) необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування синдрому подразненого кишечнику, при цьому кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату та додаткового терапевтичного засобу сукупно ефективні у разі лікування синдрому подразненого кишечнику; (ii) фармацевтичну композицію, яка містить таку комбінацію; (iii) застосування такої комбінації для приготування лікарського засобу для лікування синдрому подразненого кишечнику; і (iv) комерційну упаковку або продукт, які містять таку комбінацію в якості комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування; і спосіб лікування синдрому подразненого кишечнику у пацієнта, що потребує цього. В одному варіанті реалізації винаходу пацієнт є людиною.

[00901] У контексті цього документу термін «фармацевтична комбінація» відноситься до фармацевтичного терапевтичного засобу, який отримують у результаті змішування або комбінування більш ніж одного активного інгредієнта, і який включає як фіксовані, так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін «фіксована комбінація» означає, що сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, агент, ефективний у разі лікування синдрому подразненого кишечнику) вводять пацієнту одночасно у формі однієї композиції або дозування. Термін «нефіксована комбінація» означає, що сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват і щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, агент, ефективний у разі лікування синдрому подразненого кишечнику) приготовані у вигляді окремих композицій або дозувань так, щоб їх можна було вводити пацієнту, що потребує цього, одночасно, паралельно або послідовно з різними проміжними інтервалами, причому таке введення забезпечує ефективні рівні двох або більше сполук в організмі пацієнта. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули I і додатковий терапевтичний агент готують у вигляді окремих одиничних дозованих форм, причому окремі дозовані форми підходять для послідовного або одночасного введення. Це також відноситься до «коктейльної» терапії, наприклад, до введення трьох або більше активних інгредієнтів.

[00902] У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку, запропоновану у цьому документі, можна використовувати в якості агента для підтримувального лікування пацієнта, що проходить лікування раку. Наприклад, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват можна застосовувати для зменшення одного або більше симптомів, пов'язаних з лікуванням одним або більше варіантами протиракової терапії, таких як ускладнення у вигляді діареї або запору і/або болю у животі. Дивіться, наприклад, публікацію США № 2015/0099762 і Hoffman, J.M. et al. Gastroenterology (2012) 142:844-854. Відповідно, сполуку або її

фармацевтично прийнятну сіль, або композицію, запропоновані у цьому документі, можна вводити пацієнту для усунення одного або більше ускладнень, пов'язаних з лікуванням раку (наприклад, шлунково-кишкових ускладнень, таких як діарея, запор або біль у животі).

[00903] У деяких варіантах реалізації винаходу терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату можна вводити пацієнту, що проходить лікування раку (наприклад, пацієнту, який відчуває несприятливі явища, пов'язані з лікуванням раку, такі як імунні несприятливі явища або шлунково-кишкові ускладнення, включаючи діарею, запори та біль у животі). Наприклад, сполуку, запропоновану у цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль можна застосовувати для лікування коліту або СПК, пов'язаних з введенням інгібітору контрольних точок; дивіться, наприклад, Postow, M.A. et al. Journal of Clinical Oncology (2015) 33: 1974-1982. У деяких таких варіантах реалізації винаходу сполуку, запропоновану у цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль можна готувати так, щоб вони демонстрували низьку біодоступність і/або були націлені на доставку у шлунково-кишковий тракт. Дивіться, наприклад, патент США № 6531152.

[00904] Також запропоновано спосіб інгібування активності RET-кінази у клітині, який включає контактування клітини із сполукою формули I. В одному варіанті реалізації винаходу контактування відбувається in vitro. В одному варіанті реалізації винаходу контактування відбувається in vivo. В одному варіанті реалізації винаходу контактування відбувається in vivo, при цьому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату суб'єкту, який має клітину, що має активність RET-кінази. У деяких варіантах реалізації винаходу клітина є раковою клітиною. В одному варіанті реалізації винаходу ракова клітина представляє будь-який рак, описаний у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу ракова клітина є RET-асоційованою раковою клітиною. У деяких варіантах реалізації винаходу клітина є шлунково-кишковою клітиною.

[00905] Також запропоновано спосіб інгібування активності RET-кінази у клітині ссавця, який включає контактування клітини із сполукою формули I. В одному варіанті реалізації винаходу контактування відбувається in vitro. В одному варіанті реалізації винаходу контактування відбувається in vivo. В одному варіанті реалізації винаходу контактування відбувається in vivo, при цьому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату ссавцю, який має клітину, що має активність RET-кінази. У деяких варіантах реалізації винаходу клітина ссавця є раковою клітиною ссавця. В одному варіанті реалізації винаходу ракова клітина ссавця представляє будь-який рак, описаний у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу ракова клітина ссавця є RET-асоційованою раковою клітиною. У деяких варіантах реалізації винаходу клітина ссавця є шлунково-кишковою клітиною.

[00906] У контексті цього документу термін «контактування» відноситься до зведення зазначених фрагментів у in vitro системі або in vivo системі. Наприклад, «контактування» RET-кінази із сполукою, запропонованою у цьому документі, включає введення сполуки, запропонованої у цьому документі, індивіду або пацієнту, такому як людина, що має RET-кіназу, а також, наприклад, введення сполуки, запропонованої у цьому документі, у зразок, що містить клітинний або очищений препарат, який містить RET-кіназу.

[00907] Крім того, у цьому документі запропоновано спосіб інгібування проліферації клітин, in vitro або in vivo, який включає контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або її фармацевтичної композиції за визначенням у цьому документі.

[00908] Вираз «ефективна кількість» означає кількість сполуки, яка у разі введення пацієнту, що потребує такого лікування, є достатньою для (i) лікування RET-асоційованого захворювання або порушення, (ii) послаблення, зменшення інтенсивності або усунення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення або (iii) уповільнення появи одного або більше симптомів конкретного захворювання, патологічного стану або порушення, описаних у цьому документі. Кількість сполуки формули I, яка відповідатиме цій кількості, варіюватиметься залежно від таких чинників, як конкретна сполука, стан і тяжкість захворювання, індивідуальні характеристики (наприклад, маса) пацієнта, що потребує лікування, але при тому може бути без зусиль визначена фахівцем у цій галузі техніки.

[00909] У разі застосуванні в якості фармацевтичних засобів сполуки формули I можна вводити у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можна готувати способом, добре відомим в галузі фармацевтики, і можна вводити різними шляхами, залежно від того, потрібне місцеве або системне лікування, і від області, що підлягає лікуванню. Введення може бути місцевим (включаючи трансдермальну, епідермальну, офтальмологічну доставку та доставку через слизову оболонку, включаючи інтраназальну, вагінальну та ректальну), легеневим

(наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, у тому числі за допомогою небулайзера; інтратрахеальним або інтраназальним), пероральним або парентеральним. Пероральне введення може включати застосування дозованої форми, приготованої для введення один раз на добу або двічі на добу (BID). Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрішньом'язове введення або ж ін'єкцію або інфузію; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне введення. Парентеральне введення може здійснюватися у формі одноразової болюсної дози або може здійснюватися, наприклад, за допомогою насоса для безперервної перфузії. Фармацевтичні композиції та суміші для місцевого застосування можуть включати трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини та порошки. Можуть бути потрібні або бажані традиційні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загусники і т. ін.

[00910] У цьому документі також запропоновано фармацевтичні композиції, які містять в якості активного інгредієнта сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (допоміжними речовинами). У деяких варіантах реалізації винаходу композиція підходить для місцевого застосування. Під час виготовлення запропонованих у цьому документі композицій активний інгредієнт зазвичай змішують з допоміжною речовиною, розбавляють допоміжною речовиною або поміщають у такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперу або іншої місткості. Коли наповнювач слугує розчинником, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє в якості базового розчину, носія або середовища для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть знаходитися у формі таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, крохмальних капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10% мас. активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій і стерильних упакованих порошків. В одному варіанті реалізації винаходу композиція приготована для перорального введення. В одному варіанті реалізації винаходу композиція приготована у вигляді пігулки або капсули.

[00911] Композиції, які містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, можна готувати у вигляді одиничної дозованої форми, причому кожне дозування містить від близько 5 до близько 1000 мг (1 г), частіше від близько 100 мг до близько 500 мг активного інгредієнта. Термін «одинична дозована форма» відноситься до фізично дискретних одиниць, застосовних у якості одиничних дозувань для людей та інших пацієнтів, причому кожна одиниця містить задану кількість активного матеріалу (тобто сполуки формули I, запропонованої у цьому документі), розраховану для здійснення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з відповідною фармацевтичною допоміжною речовиною.

[00912] У деяких варіантах реалізації винаходу композиції, запропоновані у цьому документі, містять від близько 5 мг до близько 50 мг активного інгредієнта. Фахівець у цій галузі зрозуміє, що у цей діапазон входять сполуки або композиції, які містять від близько 5 мг до близько 10 мг, від близько 10 мг до близько 15 мг, від близько 15 мг до близько 20 мг, від близько 20 мг до близько 25 мг, від близько 25 мг до близько 30 мг, від близько 30 мг до близько 35 мг, від близько 35 мг до близько 40 мг, від близько 40 мг до близько 45 мг або від близько 45 мг до близько 50 мг активного інгредієнта.

[00913] У деяких варіантах реалізації винаходу композиції, запропоновані у цьому документі, містять від близько 50 мг до близько 500 мг активного інгредієнта. Фахівець у цій галузі зрозуміє, що у цей діапазон входять сполуки або композиції, які містять від близько 50 мг до близько 100 мг, від близько 100 мг до близько 150 мг, від близько 150 мг до близько 200 мг, від близько 200 мг до близько 250 мг, від близько 250 мг до близько 300 мг, від близько 350 мг до близько 400 мг або від близько 450 мг до близько 500 мг активного інгредієнта.

[00914] У деяких варіантах реалізації винаходу композиції, запропоновані у цьому документі, містять від близько 500 мг до близько 1000 мг активного інгредієнта. Фахівець у цій галузі зрозуміє, що у цей діапазон входять сполуки або композиції, які містять від близько 500 мг до близько 550 мг, від близько 550 мг до близько 600 мг, від близько 600 мг до близько 650 мг, від близько 650 мг до близько 700 мг, від близько 700 мг до близько 750 мг, від близько 750 мг до близько 800 мг, від близько 800 мг до близько 850 мг, від близько 850 мг до близько 900 мг, від близько 900 мг до близько 950 мг або від близько 950 мг до близько 1000 мг активного інгредієнта.

[00915] У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки, запропоновані у цьому документі, можна вводити у кількості від близько 1 мг/кг до близько 100 мг/кг. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку, запропоновану у цьому документі, можна вводити у кількості від близько 1

мг/кг до близько 20 мг/кг, від близько 5 мг/кг до близько 50 мг/кг, від близько 10 мг/кг до близько 40 мг/кг, від близько 15 мг/кг до близько 45 мг/кг, від близько 20 мг/кг до близько 60 мг/кг або від близько 40 мг/кг до близько 70 мг/кг. Наприклад, близько 5 мг/кг, близько 10 мг/кг, близько 15 мг/кг, близько 20 мг/кг, близько 25 мг/кг, близько 30 мг/кг, близько 35 мг/кг, близько 40 мг/кг, близько 45 мг/кг, близько 50 мг/кг, близько 55 мг/кг, близько 60 мг/кг, близько 65 мг/кг, близько 70 мг/кг, близько 75 мг/кг, близько 80 мг/кг, близько 85 мг/кг, близько 90 мг/кг, близько 95 мг/кг або близько 100 мг/кг. У деяких варіантах реалізації винаходу таке введення може бути введенням один раз на добу або двічі на добу (BID).

[00916] Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні дозувань і зазвичай вводиться у фармацевтично ефективній кількості. Проте слід розуміти, що дійсну кількість сполуки, що вводиться, визначає лікар з урахуванням відповідних обставин, включаючи патологічний стан, що підлягає лікуванню, обраний спосіб введення, діючу (-і) сполуку або сполуки, що вводиться (вводяться), вік, масу та відповідь окремого пацієнта, а також тяжкість симптомів пацієнта і т. ін.

[00917] У цьому документі запропоновано фармацевтичні набори, застосовні, наприклад, у разі лікування RET-асоційованих захворювань або порушень, таких як рак або синдром подразненого кишечнику (СПК), які містять один або декілька контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість запропонованої у цьому документі сполуки. Такі набори можуть додатково містити, у разі потреби, один або більше різних компонентів традиційних фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери і т. ін., що є очевидним для фахівців у цій галузі техніки. Також у набір можуть бути включені інструкції у вигляді вкладишів або у вигляді етикеток із зазначенням кількості призначених для введення компонентів, керівництва по застосуванню і/або керівництва по змішуванню компонентів.

[00918] Фахівцеві у цій галузі техніки зрозуміло, що in vivo і in vitro дослідження з використанням відповідних, відомих і загальноприйнятних клітинних і/або тваринних моделей є прогностичними щодо здатності досліджуваної сполуки лікувати або запобігати заданому порушенню.

[00919] Фахівцеві у цій галузі техніки також зрозуміло, що клінічні дослідження на людях, у тому числі первинні дослідження на людях, дослідження з визначенням діапазону доз і ефективності на здорових пацієнтах і/або пацієнтах із заданим порушенням, можуть бути здійснені відповідно до способів, добре відомих у клінічній і медичній практиці.

Приклади

[00920] Наступні приклади ілюструють цей винахід.

Біологічні приклади

Приклад A

Ферментний аналіз RET

[00921] Проводили скринінг сполук формули I щодо їх здатності інгібувати RET-кіназу дикого типу і RET-кіназу з мутацією V804M, використовуючи методику аналізу CisBio's HTRF® KinEASE™-TK. Коротко, N-кінцевий GST-мічений рекомбінантний цитоплазматичний домен людського RET (а. к. 658-кінець) від Eurofins (0,25 нМ RET; № у каталозі 14-570M) або N-кінцевий GST-мічений цитоплазматичний домен людського RET з мутацією V804M (а. к. 658-кінець) від Millipore (0,25 нМ ферменту; № у каталозі 14-760) інкубували з 250 нМ TK-субстрату біотину (CisBio, частина № у каталозі 62TK0PEC) і 1 мМ АТФ разом із досліджуваною сполукою у буфері, який складався з 25 мМ ГЕПЕС pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% Тритон X-100 і 2% ДМСО в об'ємі 8 мкл. Сполуки зазвичай готували у триразовому серійному розведенні у ДМСО і додавали в аналіз для отримання відповідної кінцевої концентрації. Після 30-хвилинної інкубації за 22 °C реакцію гасили шляхом додавання 8 мкл розчину для гасіння, що містить 31,25 Sa-XL665 і 1XTK-ab-Cryptate у буфері для виявлення HTRF (все від CisBio, частина № у каталозі 62TK0PEC). Після 1 години інкубації за 22 °C визначали ступінь реакції, використовуючи багатомодовий планшет-рідер PerkinElmer EnVision за допомогою HTRF-виявлення на двох довжинах хвиль, і розраховували відсоток від контролю (ВВК), використовуючи логометричний коефіцієнт емісії. 100 ВВК визначали без застосування досліджуваних сполук, а 0 ВВК визначали, використовуючи наперед погашені контрольні реакції. Значення ВВК апроксимували 4-параметричною логістичною кривою, а IC_{50} визначали як концентрацію інгібітору, за якої ВВК рівний 50 для апроксимованої кривої. Значення IC_{50} для досліджуваних у цьому аналізі сполук представлено у таблиці 5.

[00922] Приклад B

[00923] Клітинний аналіз RET

[00924] Клітинну активність сполуки, яка інгібує RET-кіназу, визначали у клітинах HEK-293, що експресують злитий білок Kif5b-RET. Коротко, клітини HEK-293, що експресують злитий білок Kif5b-RET, висівали за 50 тис. клітин/лунку у 96-лункові планшети, вкриті полі-D-лізином, за день до аналізу. Клітини інкубували впродовж 1 години з досліджуваною сполукою у DMEM (модифіковане за Дульбекко середовище Ігла) за кінцевої концентрації ДМСО 0,5%. Сполуки зазвичай готували у триразовому серійному розведенні у ДМСО і додавали в аналіз для отримання відповідної кінцевої концентрації. Через 1 годину середовище вилучали, клітини фіксували 3,8% формальдегідом упродовж 20 хвилин, промивали ФСБ і пермеабілізували впродовж 10 хвилин 100% метанолом. Потім планшети промивали ФСБ-0,05% Твін 20 і блокували блокуючим розчином LI-COR (каталог LI-COR, № 927-40000) упродовж 1 години. Планшети промивали ФСБ-0,05% Твін 20, потім інкубували з антитілом проти фосфо-RET(Tyr1062) (каталог Santa Cruz, № sc-20252-R) і антитілом проти GAPDH (каталог Millipore, № MAB374) упродовж 2 годин. Планшети промивали ФСБ-0,05% Твін 20 і інкубували з антикролячими 680 (каталог Molecular Probes, № A21109) і антимишачими 800 (каталог LI-COR, № 926-32210) вторинними антитілами впродовж 1 години. Усі антитіла розводили у блокуючому розчині LI-COR, який містив 0,05% Твін. Планшети промивали ФСБ-0,05% Твін 20, додавали у кожну лунку 100 мкл ФСБ і зчитували планшети на флуоресцентному планшет-рідері LI-COR Aerius. Сигнал фосфо-RET нормували відносно сигналу GAPDH. 100 ВВК (відсоток від контролю) визначали без застосування досліджуваних сполук, а 0 ВВК визначали, використовуючи 1 мкМ контрольного інгібітору. Значення ВВК апроксимували 4-параметричною логістичною кривою. Значення IC_{50} відповідає точці, в якій крива перетинає 50 ВВК. Значення IC_{50} для досліджуваних у цьому аналізі сполук представлено у таблиці 5.

[00925] Приклад C

[00926] Аналіз мутанта RET G810R

[00927] Ефективність сполуки, яка інгібує RET-кіназу з мутацією G810R, визначали, використовуючи методику аналізу CisBio HTRF Kinease TK. Зразки для аналізу містили RET з мутацією G810R, вироблений в Array Biopharma, Inc. (1 нМ ферменту – p1982 партія № 160713). Кіназу інкубували з 250 нМ TK-субстрату біотину (CisBio, частина № у каталозі 62TK0PEC) і 1 мМ АТФ разом із досліджуваною сполукою у буфері, який складався з 25 мМ ГЕПЕС, pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% Тритон X-100 і 2% ДМСО в об'ємі 8 мкл. Сполуки зазвичай готували у вигляді триразового серійного розведення у ДМСО і додавали в аналіз для отримання відповідної кінцевої концентрації. Після 60-хвилинної інкубації за 22 °C реакцію гасили шляхом додавання 8 мкл розчину для гасіння, що містить 31,25 Sa-XL665 і 1xTK-ab-Cryptate у буфері для виявлення HTRF (все від CisBio, частина № у каталозі 62TK0PEC). Після 1 години інкубації за 22 °C визначали ступінь реакції, використовуючи багатомодовий планшет-рідер PerkinElmer EnVision за допомогою HTRF-виявлення на двох довжинах хвиль, і розраховували відсоток від контролю (ВВК), використовуючи логометричний коефіцієнт емісії. Сто ВВК визначали без застосування досліджуваних сполук, а 0 ВВК визначали, використовуючи наперед погашені контрольні реакції. Значення ВВК апроксимували 4-параметричною логістичною кривою у вигляді функції від концентрації сполуки, а значення IC_{50} відповідало точці, в якій крива найкращої відповідності перетинала 50 ВВК.

[00928]

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
1	91,5	758,2	205,6	1026
2	1891,7	3930,6	Н/Д	Н/Д
3	82,9	587,7	143	Н/Д
4	231,4	1969,1	Н/Д	Н/Д
5	457,3	3808,5	Н/Д	3669
6	1518,4	Н/Д	Н/Д	Н/Д
7	105,5	1107,7	364	Н/Д
8	41,5	285,3	146,2	Н/Д
9	18,8	24,6	9,8	128
10	61,2	264,4	163,8	Н/Д
11	93,6	511,3	722,8	Н/Д
12	34,8	328,3	212,8	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
13	23,1	127,2	54,8	Н/Д
14	199,1	817,4	Н/Д	Н/Д
15	264,6	1038,8	Н/Д	Н/Д
16	69,9	199,1	61,1	Н/Д
17	165,4	1874,7	Н/Д	Н/Д
18	54,7	632,3	366,1	Н/Д
19	24,6	120,1	20,6	Н/Д
20	336,9	1571,7	Н/Д	Н/Д
21	15,5	70,6	25,5	Н/Д
22	16,6	138,1	38	Н/Д
23	15,6	83,9	43,3	Н/Д
24	49	355	310	Н/Д
25	38,1	207,5	330	Н/Д
26	40,6	183,2	165,6	Н/Д
27	15,3	50,4	8,3	636
28	158	1020,9	Н/Д	Н/Д
29	15,5	54,6	8,4	613
30	49,6	236,4	41,1	Н/Д
31	75,8	316,4	137,9	Н/Д
32	90,2	502,2	97,8	Н/Д
33	44,5	215,2	20,8	Н/Д
34	64,9	402,2	72,2	Н/Д
35	8,4	17,3	2,7	133
36	8	20,2	6,3	Н/Д
37	16	39,3	4,7	Н/Д
38	13,3	22	3,6	Н/Д
39	17,2	54,3	12,7	550
40	18,5	70	16,8	632
41	80,2	248,9	48	Н/Д
42	6,7	13,6	1,5	Н/Д
43	12,2	21	5,4	Н/Д
44	20,7	108,2	31,6	195
45	6,3	20,9	2,9	37
46	14,5	44,5	11,2	Н/Д
47	13,7	34,8	4,2	64
48	10	17,3	2,5	Н/Д
49	29,6	169	34,6	1375
50	67,8	585,6	135,5	Н/Д
51	112,7	442,8	Н/Д	Н/Д
52	20,1	49,7	2	Н/Д
53	14,4	27,9	1,3	Н/Д
54	10,8	21,1	1,2	Н/Д
55	22,9	70,7	3,4	Н/Д
56	13,9	35,9	1,2	Н/Д
57	14,8	94,5	12,5	Н/Д
58	68,6	692,1	153,1	Н/Д
59	74,3	401,5	170,7	Н/Д
60	50,5	194,2	93	Н/Д
61	22,4	97,5	17,8	Н/Д
62	13,4	31,9	1,7	92
63	66,5	511,9	150,1	Н/Д
64	19,2	69	10	628
65	9,1	45,7	6,1	Н/Д
66	9,1	27,5	1,5	Н/Д
67	21,6	49,9	11,4	Н/Д
68	19	64,8	13,3	Н/Д
69	14,9	49,7	11,7	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
70	16,4	46,4	10,1	Н/Д
71	74,6	586,8	80	Н/Д
72	14,7	46,2	2	Н/Д
73	16,3	49,1	1,9	Н/Д
74	11,5	57,4	10,3	Н/Д
75	24,6	50,2	4,7	Н/Д
76	23,9	77,6	54,9	Н/Д
77	16,5	33,3	3	Н/Д
78	25	34,5	2	280
79	43,3	105,7	6,3	755
80	13,9	25,9	2	Н/Д
81	11,2	27	2,6	Н/Д
82	61,3	250,6	58,5	Н/Д
83	34,2	79,6	6,8	1711
84	25,5	128,8	45,6	Н/Д
85	39,8	150,8	91,3	Н/Д
86	16,7	72,5	20	Н/Д
87	5,3	30,7	9,7	463
88	26,2	71	4,2	Н/Д
89	26,9	282,8	38,7	Н/Д
90	29,3	153,9	30,8	Н/Д
91	13,3	52,7	7,9	Н/Д
92	11,3	40,3	6,4	Н/Д
93	9,4	19	1,8	Н/Д
94	16,8	28,8	3,7	Н/Д
95	79,9	478,5	1667	Н/Д
96	48,9	311,9	689,8	Н/Д
97	137,5	602,4	Н/Д	Н/Д
98	208,9	1549,4	Н/Д	Н/Д
99	21,1	100,7	265,2	Н/Д
100	38	100,5	10,6	Н/Д
101	12,8	29,7	1,2	Н/Д
102	11,8	27,5	1	Н/Д
103	61,8	323,2	57,7	Н/Д
104	10,7	20,4	3,1	Н/Д
105	11,2	25	1,2	96
106	24,7	90,3	12,2	Н/Д
107	12,4	51,6	9,4	Н/Д
108	12,6	73,9	5,6	Н/Д
109	18,3	65,2	30	Н/Д
110	22,6	42,8	44,4	Н/Д
111	25,3	255,8	40	Н/Д
112	40,4	243,5	48,5	Н/Д
113	70,5	237,4	168,4	Н/Д
114	65,6	106,8	37,4	Н/Д
115	155,9	321,8	Н/Д	Н/Д
116	86,9	578	136,1	Н/Д
117	46,2	160	39,1	Н/Д
118	49,8	352,6	51	Н/Д
119	69,9	119,7	34,9	Н/Д
120	177,4	846,1	Н/Д	Н/Д
121	276,1	1622,5	Н/Д	Н/Д
122	124,3	580,7	Н/Д	Н/Д
123	51,1	123,4	73,6	Н/Д
124	31,3	104,4	8,9	Н/Д
125	24,1	134,3	32,7	Н/Д
126	222,4	1516,6	Н/Д	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
127	43,2	191,1	26,5	Н/Д
128	94,8	584,7	113,7	Н/Д
129	21,7	37,8	3,2	Н/Д
130	21	40,5	3,5	Н/Д
131	21	40,7	3,5	Н/Д
132	24,8	68,4	7,6	Н/Д
133	16	31,1	2,4	Н/Д
134	34,5	187,9	68,2	Н/Д
135	22,1	151,2	41,8	Н/Д
136	31,9	196,3	130,5	Н/Д
137	30,3	242,4	226,8	Н/Д
138	164,5	1108,6	Н/Д	Н/Д
139	12,4	22,8	1,4	Н/Д
140	7,9	47	9,2	Н/Д
141	48,1	346,6	115,6	Н/Д
142	56	405,5	169,2	Н/Д
143	50,1	310,5	377,3	Н/Д
144	9,8	22,2	1,1	Н/Д
145	32,3	118,3	9,1	Н/Д
146	19,1	47,6	1,6	Н/Д
147	18,5	44,7	5,6	Н/Д
148	102,7	1153,6	Н/Д	Н/Д
149	131,8	1076,2	Н/Д	Н/Д
150	133,2	1117,3	Н/Д	Н/Д
151	39,5	129,6	77,2	Н/Д
152	49,9	163,6	106	Н/Д
153	230,6	2403,5	Н/Д	Н/Д
154	142,6	962,4	Н/Д	Н/Д
155	21,3	97,2	44,1	Н/Д
156	28,4	108	31	Н/Д
157	21,3	47,2	10,2	Н/Д
158	1716,6	10000	Н/Д	Н/Д
159	25,3	181,2	49,7	Н/Д
160	91	512,3	294,2	Н/Д
161	8,7	19,2	6,1	Н/Д
162	17,4	45,7	9,8	Н/Д
163	28,8	104,4	34,9	Н/Д
164	358,2	4281,1	Н/Д	Н/Д
165	14,6	60,1	37,6	Н/Д
166	1023,9	10000	Н/Д	Н/Д
167	16,7	39,3	9,2	Н/Д
168	5,8	14,6	5,2	Н/Д
169	8,2	35,3	13,7	Н/Д
170	44,3	260,8	162,6	Н/Д
171	29,3	134,2	89,7	Н/Д
172	338,7	3403,3	Н/Д	Н/Д
173	1976,5	10000	Н/Д	Н/Д
174	9,8	17,8	3,2	Н/Д
175	75,8	417,4	272,4	Н/Д
176	26,4	77,5	18,4	Н/Д
177	20,9	46	13,3	Н/Д
178	73,2	429,1	354,2	Н/Д
179	27,1	139	59,6	Н/Д
180	68,6	328,6	362,8	Н/Д
181	83,6	478	78,6	Н/Д
182	191,5	1299,6	Н/Д	Н/Д
183	15,4	41,2	23,4	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
184	40	379,3	271	Н/Д
185	10,4	93,9	50	Н/Д
186	15,5	68,9	25,4	Н/Д
187	5	15,2	8,3	Н/Д
188	13,7	75,5	44,6	Н/Д
189	9,2	35	36,7	Н/Д
190	22,4	201,9	39,1	Н/Д
191	93,7	1197,3	968,7	Н/Д
192	12,9	50,5	27,3	Н/Д
193	21,1	73,8	26,2	Н/Д
194	70,3	585,5	165,6	Н/Д
195	124,6	1864,5	Н/Д	Н/Д
196	16	200,5	29,5	Н/Д
197	45,3	316,2	179,3	Н/Д
198	18,3	126,7	61,7	Н/Д
199	14,7	107,5	40,3	Н/Д
200	554,4	4088,7	Н/Д	Н/Д
201	10,5	22,7	4,5	165
202	11,6	26,5	18,9	181
203	9,2	68,3	23,3	Н/Д
204	82,3	813,1	Н/Д	495
205	10,7	62,1	6,5	275
206	13,8	91,1	44,2	Н/Д
207	18	92,7	27	496
208	20	87,2	23,9	Н/Д
209	11	141,8	36,3	Н/Д
210	19,7	272,8	94,7	1600
211	84	767,9	445,1	8099
212	19,2	69,4	12	286
213	16,3	137,4	34,3	Н/Д
214	21,4	38,4	14,2	Н/Д
215	30,2	272	110,6	Н/Д
216	195,9	1574,7	Н/Д	Н/Д
217	7,9	45,3	15,5	Н/Д
218	25,3	222	69,5	Н/Д
219	17,3	109,2	43,9	Н/Д
220	33	229,7	57,2	Н/Д
221	10,9	49,9	16,3	Н/Д
222	22,2	59,5	6,3	Н/Д
223	193,6	1614,9	Н/Д	Н/Д
224	14,4	84,5	14,5	Н/Д
225	39,1	316,7	141,6	Н/Д
226	16,9	152,4	20,9	Н/Д
227	18	140,5	26,5	Н/Д
228	33,5	411,4	64,8	Н/Д
229	10,3	213,5	140,45	Н/Д
230	251,3	3206,5	Н/Д	Н/Д
231	12,8	56,9	7,6	Н/Д
232	22,1	122,9	127,3	Н/Д
233	10,5	44	5,3	Н/Д
234	15,1	49,8	5,2	Н/Д
235	26,9	155	32,1	Н/Д
236	30,3	132,7	22,4	Н/Д
237	23,9	74,7	12,6	1169
238	99	573,7	260,9	Н/Д
239	11,9	33,8	4,6	253
240	15,4	51	4,5	245

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
241	21,7	131	18,1	834
242	13,2	96,2	18,9	284
243	10,6	69,3	9,4	303
244	19,9	91,1	20,9	353
245	36,1	218,5	56,3	1675
246	38,5	299,6	85	3494
247	55,2	306	145,4	Н/Д
248	11,3	55,2	25,4	Н/Д
249	46,4	181,6	27,5	Н/Д
250	76,5	508,2	98,8	Н/Д
251	8,4	31,7	16,7	Н/Д
252	8	16,8	5,4	Н/Д
253	25,3	61,3	38,8	Н/Д
254	120,1	298,9	Н/Д	Н/Д
255	30,7	69,1	12,4	Н/Д
256	24,5	86,8	51,2	Н/Д
257	20,3	88,7	30,6	Н/Д
258	12,3	19,2	1,2	Н/Д
259	16,8	39,1	10,8	Н/Д
260	131,7	534,8	Н/Д	Н/Д
261	24,6	154,7	86,9	Н/Д
262	49,4	337,2	88,8	Н/Д
263	90,8	888,2	318,9	Н/Д
264	30,4	118,7	26,8	Н/Д
265	7,6	19,3	10,8	Н/Д
266	29,4	182,5	32,5	Н/Д
267	18,1	67,1	15,9	Н/Д
268	23,3	128,6	23,1	Н/Д
269	18,8	70,2	4,9	Н/Д
270	16,9	44,8	10,5	Н/Д
271	44,9	137,3	8,6	Н/Д
272	17,9	55,2	14,7	Н/Д
273	21,3	41,6	7,9	Н/Д
274	16,5	64,2	20,2	Н/Д
275	39,9	460,1	124,3	Н/Д
276	640,7	4408,8	Н/Д	Н/Д
277	29,8	242,6	74,9	779
278	22,7	186,3	108,5	858
279	33,4	147,7	20,2	Н/Д
280	226,2	620,7	Н/Д	Н/Д
281	23	140,8	65,3	Н/Д
282	36,1	144,6	31,6	2304
283	17,1	83,7	18,1	1077
284	76,6	693,1	141,6	5741
285	103,4	961,7	Н/Д	10000
286	29,8	93,8	14,1	864
287	17,3	77,8	9,1	Н/Д
288	16,1	80	7,7	Н/Д
289	18	119,4	52,4	Н/Д
290	17,3	158,3	80,5	Н/Д
291	95,4	895,5	956,6	Н/Д
292	14,7	122,6	36,4	Н/Д
293	106,2	904,7	Н/Д	Н/Д
294	15,1	244,4	111,3	Н/Д
295	29	81,4	19,7	Н/Д
296	50,8	247,6	110,8	Н/Д
297	121	737,2	Н/Д	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
298	94,9	606,4	251,1	Н/Д
299	6,8	14,9	5,6	Н/Д
300	14,8	57,4	13,3	Н/Д
301	6,1	32,6	4,7	52
302	11,8	26,7	13,7	74
303	14,1	28,7	4,6	73
304	22,1	68,3	10,3	136
305	10,7	47,2	5,8	75
306	23,3	95,2	4,3	239
307	25,5	39,8	395,1	Н/Д
308	11,3	28,8	14,5	329
309	7,6	18,1	18	Н/Д
310	14,7	30,8	3,2	67
311	8,3	15,4	3,7	28
312	7,7	35,3	10	43
313	52,1	230,2	107,6	Н/Д
314	14,2	30,7	13,9	66
315	16,5	50,2	12	164
316	18,8	47,5	9,4	165
317	25,9	69,7	6,6	104
318	6,6	15,8	3,5	32
319	17,8	85,6	9,3	160
320	20,6	59,3	3,7	Н/Д
321	9,8	37,3	14,3	65
322	13,7	27,4	8,9	73
323	16,1	30,5	3,6	69
324	8,7	22	1,4	30
325	17,1	70,9	23,4	255
326	103,9	661,8	203,1	Н/Д
327	13,2	22,8	11,7	Н/Д
328	14,9	109,7	19,4	Н/Д
329	112	751	225,8	Н/Д
330	165,9	745,5	Н/Д	Н/Д
331	18,9	137,3	34,5	Н/Д
332	11	48,3	29,8	Н/Д
333	963,6	6081	Н/Д	Н/Д
334	6,6	28,5	18,1	79
335	68,7	221,2	172,9	163
336	16,6	88,9	30,8	241
337	391,6	1085,9	Н/Д	1000
338	11	33,7	15	52
339	726,9	2657,9	Н/Д	5804
340	12,9	33,5	2,2	92
341	7,6	12	4,4	21
342	12,4	32	7,6	58
343	15,1	50,4	20	80
344	27,1	233,5	58,7	168
345	717	3887,4	Н/Д	3617
346	135	1472,2	Н/Д	Н/Д
347	189,6	1812,1	Н/Д	Н/Д
348	31,1	135,4	71,8	Н/Д
349	101,1	627,6	131	Н/Д
350	21,7	185,6	43,4	Н/Д
351	133,5	1286,4	Н/Д	Н/Д
352	89,6	1553,9	229,9	Н/Д
353	87,6	647,4	148,9	Н/Д
354	53	542,9	137,6	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
355	210	2822,4	Н/Д	Н/Д
356	159,5	2217,3	Н/Д	Н/Д
357	194,6	1446,7	Н/Д	Н/Д
358	7,6	41,3	7,6	38
359	10,9	56,9	7	123
360	88,9	833,3	277,9	Н/Д
361	11,7	74,4	9,2	90
362	4,4	16,9	4,7	19
363	5,5	22,7	3,3	35
364	104,8	972,1	Н/Д	Н/Д
365	347,5	3719,7	Н/Д	Н/Д
366	451,4	2866,2	Н/Д	Н/Д
367	37,1	89,4	41	Н/Д
368	22,6	69,6	5,5	159
369	34,3	55,4	5,2	92
370	19,6	111,5	24,6	Н/Д
371	4,2	19,7	23,6	24
372	18,3	55	18,6	109
373	29,7	233,8	116,5	Н/Д
374	9,8	58,5	23,9	43
375	155,4	749,7	Н/Д	1073
376	93	428,3	168,4	1069
377	57,7	314,8	39,4	754
378	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
379	8,8	21,8	4,8	54
380	7,1	14,7	6,3	41
381	10,3	24,7	15,1	Н/Д
382	20,5	62,9	8,8	Н/Д
383	21,5	43,4	18,3	62
384	5,7	14	2,6	22
385	5,8	26,4	4,7	37
386	9,7	101,9	9,8	67
387	52,7	497	429,3	327
388	22	71	18,6	75
389	13,4	26	1,3	124
390	11,1	37,2	4,3	63
391	6,7	10,6	2	21
392	48,9	212,5	54,2	458
393	6,4	52,8	9,3	58
394	7,5	31	3,5	39
395	26,4	102,8	146,9	146
396	26,5	87,5	115,8	114
397	17,5	40,2	16,8	86
398	230,7	2422,2	Н/Д	8419
399	26,1	56,9	4,1	319
400	13,7	36,6	8,2	189
401	19	33,6	2,9	109
402	11,7	18,5	3,2	71
403	22,3	37,1	2,1	182
404	12,2	31,2	20,7	94
405	8	28,2	12,7	Н/Д
406	12,2	54,9	19,1	73
407	14	47,5	19,7	42
408	30,2	239,8	72,6	Н/Д
409	8,9	12,7	3,3	Н/Д
410	8,7	14,3	3,9	Н/Д
411	150,2	1078,2	Н/Д	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
412	17,3	89,7	13,6	Н/Д
413	637	3424,7	Н/Д	5467
414	15,8	50,1	16,5	145
415	6,9	24	5,6	Н/Д
416	8,6	38,6	8,6	Н/Д
417	32	58	204,9	89
418	340,2	473,3	Н/Д	Н/Д
419	106,5	176,3	Н/Д	Н/Д
420	147,4	227,9	Н/Д	Н/Д
421	25,7	61,9	70,1	159
422	16,5	30,7	28,9	116
423	23,6	54,1	38,2	144
424	42,2	32,4	137,4	273
425	31,2	70,3	74	195
426	238,4	457	Н/Д	Н/Д
427	41,8	72,8	152,3	1122
428	47,5	104,2	141,5	Н/Д
429	56,2	222,5	745,3	4107
430	334,7	542	Н/Д	Н/Д
431	38,2	102	47,8	854
432	32,2	81,2	9,5	239
433	20,2	48,5	2,7	90
434	6,2	45,2	7,7	32
435	12,4	35,2	2,7	57
436	19,3	96,2	8,7	182
437	21,8	87,2	9,4	95
438	14,9	92,8	28,2	68
439	22	142,6	16,3	118
440	13,2	30	5	Н/Д
441	12,4	49,9	13,8	231
442	15	56,2	6,9	70
443	12,6	47,7	6,5	111
444	15,2	60,4	12,7	Н/Д
445	19,6	161,3	17,2	89
446	26,2	94,8	52,8	241
447	24,8	163	98,3	Н/Д
448	22,9	161,9	80,1	Н/Д
449	85,4	1111,1	417,2	Н/Д
450	20,8	180,6	38	137
451	15,5	84,5	18,3	86
452	9,8	71,2	22,3	109
453	21,4	158,4	24,8	245
454	20,7	189,5	64,3	195
455	25,8	83,8	16,6	231
456	17,7	42,9	11,9	75
457	74,8	395	238,5	470
458	35,6	239,4	82,4	414
459	12,7	70	461,8	297
460	12,3	87,4	22,9	401
461	45,9	357,6	65,6	725
462	22,9	93	63,2	283
463	34,6	190,7	36,4	454
464	39,5	211,9	32,7	312
465	28,6	121,4	21,7	383
466	41,7	203,7	55,7	Н/Д
467	383,8	2091,3	Н/Д	Н/Д
468	20,1	83,1	17,6	Н/Д

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
469	42,9	208,2	139,2	Н/Д
470	12,5	95,1	29,6	Н/Д
471	44,7	391,4	88,2	Н/Д
472	22	171	47,3	Н/Д
473	19,8	68,1	11	195
474	12,8	141,4	43,5	Н/Д
475	10,1	69,9	25,6	Н/Д
476	9,3	62,8	19,5	Н/Д
477	19,4	173,3	34,7	Н/Д
478	59,9	613,7	116,5	Н/Д
479	728,3	2778,9	Н/Д	Н/Д
480	317,3	1708	Н/Д	1739
481	16,6	88,9	30,8	Н/Д
482	47	Н/Д	Н/Д	10000
483	127	508	Н/Д	Н/Д
484	590,6	3508,1	Н/Д	Н/Д
485	3,7	30,7	32,3	Н/Д
486	397,9	2303,6	Н/Д	Н/Д
487	5,5	35,1	88	78
488	8,4	73	23,9	Н/Д
489	20,5	484,2	73,9	104
490	913,7	10000	Н/Д	10000
491	65,1	358	Н/Д	269
492	20,1	80,5	30,6	55
493	12,8	166,2	17,2	79
494	55,2	307,3	Н/Д	276
495	40,4	358,1	57,6	176
496	118,7	588,3	Н/Д	422
497	110,1	573,8	Н/Д	896
498	71,9	216,1	171,4	194
499	322,1	446,8	Н/Д	3336
500	108,6	2197,9	Н/Д	1205
501	276	3898,7	Н/Д	5553
502	78,1	1145,1	142,1	1034
503	103,7	718,4	Н/Д	970
504	10,2	64,8	9,5	47
505	250,4	3282,6	Н/Д	1670
506	432,1	6553,4	Н/Д	2012
507	49,4	528,9	1223	399
508	45,1	211,1	110,1	292
509	12,8	195,8	38,7	82
510	523,6	6442,1	Н/Д	10000
511	598	10000	Н/Д	1111
512	65,7	719,4	235,1	1093
513	13,9	185,6	29	106
514	26,1	101,1	35,7	207
515	141,8	1027,2	Н/Д	2392
516	114,8	720,7	Н/Д	944
517	265,9	10000	Н/Д	10000
518	478	1164,2	Н/Д	4570
519	10,2	35,1	7,8	42
520	8,2	31,1	5,6	22
521	59,6	402,5	Н/Д	723
522	12,2	98,4	9,6	56
523	11,2	39,3	7,4	63
524	25	154,3	28	111
525	20,4	207,4	35,2	133

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
526	24,6	123,5	22,7	94
527	24,4	443,8	104,2	261
528	6,4	14,7	3	18
529	115,8	1111,9	Н/Д	698
530	534,8	10000	Н/Д	10000
531	26,9	159,1	34,4	158
532	98,9	471,6	454,3	841
533	454,3	6705,6	Н/Д	6786
534	107,5	2683,6	Н/Д	3297
535	173	1520,5	Н/Д	1050
536	403,9	1511,9	Н/Д	2854
537	317,9	1394,1	Н/Д	3052
538	620,6	4423,4	Н/Д	5231
539	434,8	2716,5	Н/Д	5008
540	329,1	2134,6	Н/Д	4435
541	10,6	89,4	5	106
542	28,8	179,5	33,5	209
543	7,8	91,9	10	80
544	21,7	343	25,2	278
545	90,6	Н/Д	Н/Д	836
546	29,8	243,3	157,7	274
547	68,6	762,1	388	1382
548	33,5	441,1	320,4	395
549	50,7	688,6	481	1088
550	45,2	724,2	218,7	1219
551	60,5	1990,8	130,9	666
552	44,6	311,3	75,3	394
553	138,2	732,8	Н/Д	1775
554	255,7	6537,2	Н/Д	1442
555	19,9	189,4	35	258
556	12,5	22,8	41,8	114
557	29,1	266,5	45,2	420
558	27,7	192,5	34,2	345
559	55,3	508,7	100,1	693
560	23,9	166,7	35,6	280
561	361,7	2985,3	Н/Д	7429
562	37,6	195,9	25,2	176
563	41,7	176,5	51,6	211
564	11,1	17,9	3,1	39
565	13,7	116,3	23,3	168
566	10,1	147,2	51,7	124
567	7,8	140,2	37,9	66
568	35,5	216,6	141,4	331
569	20,8	59,9	9,9	40
570	7,2	28,9	6,5	44
571	8,9	55,3	5,3	48
572	11,2	67,6	36,7	116
573	15,2	94,1	48,3	155
574	28,5	212,1	65,8	119
575	33,2	165,7	219,1	144
576	439,5	3690,9	Н/Д	1217
577	203,6	1673,1	Н/Д	602
578	9,8	43,7	7,6	51
579	9,8	27,4	4,1	32
580	8	25,3	7,4	55
581	8,4	21,4	3,3	35
582	18,2	32,9	11,4	62

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
583	46,3	308,9	109	642
584	13,7	110,7	23,3	226
585	32,3	304,7	33,4	289
586	25,7	158,9	10,9	251
587	30,8	96,9	13,2	95
588	58,8	513,1	91,4	467
589	57,4	716	136,5	677
590	92,3	443,3	122,6	431
591	122,8	2320,8	Н/Д	2022
592	25	270,7	54,2	280
593	31,9	245,7	42,2	309
594	30,5	85,6	8,45	71
595	45,5	348,4	55,6	Н/Д
597	6	13,6	2,2	25
598	10,9	59,1	10,2	48
599	17	35,8	4,8	94
600	14	79,4	17,7	113
601	17	67,7	11	97
602	7,6	49	7,2	61
603	17,2	68	10	158
604	18,2	43,4	5,9	129
605	784,1	3987,4	Н/Д	6980
606	15,1	119,6	51,7	226
607	21,1	69,4	23,3	320
608	22,9	130,6	488,2	193
609	190,9	983,7	Н/Д	1113
610	27,1	195,1	142,4	296
611	36	150,3	34,9	457
612	13,9	139,4	225,6	258
613	10	27,2	3,2	48
614	19,3	49,8	9,5	76
615	9,6	24	8,9	62
616	23,6	67,9	10,9	Н/Д
617	44,9	118,6	15	Н/Д
618	15,1	148,5	39,4	319
619	14,3	77,4	13,1	286
620	15,8	Н/Д	19	333
621	16,4	83	22,6	260
622	23	196,5	104,8	582
623	31,3	139,5	20,7	363
624	30,3	280,2	34,8	414
625	105,1	718,3	Н/Д	3513
626	20,4	112,7	1071,8	415
627	41	254,4	1667	917
628	18,3	272,7	79	259
629	13,7	125,9	43,4	293
630	16,8	87,5	80,6	270
631	29	244,9	23,6	312
632	38,9	98,9	107,8	507
633	14,5	124,1	45,1	165
634	30,1	251,1	71,4	272
635	17,5	94,8	222,9	228
636	30,7	158,7	100,8	315
637	263,6	1952	Н/Д	2112
638	21,4	237,6	22,4	213
639	105,1	442,8	Н/Д	1131
640	47,3	166,4	801,5	508

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
641	13,3	88,7	6,9	86
642	27,1	255,4	19,6	930
643	32,4	183,4	17,6	223
644	25,1	203,8	19,7	185
645	12,4	86	10,6	89
646	30,9	207,8	23,5	159
647	34,9	361,6	50,5	279
648	72	575,9	125,7	888
649	112	793,4	Н/Д	1029
650	149,6	1088,8	Н/Д	1017
651	6,5	53,9	48,9	78
652	14,9	181,6	177,5	190
653	12,3	39,5	228,7	108
654	10,2	90,6	10,5	114
655	27,5	79,7	19,8	149
656	6,3	35	4,3	54
657	15,5	86,5	17,7	91
658	19,4	159,3	161,1	191
659	14,7	133,3	14,6	267
660	16,2	106,9	9,1	168
661	36,2	142,4	48,9	274
662	9,8	42,4	10,4	46
663	492,1	5103,1	Н/Д	10000
664	3959,5	10000	Н/Д	10000
665	729,5	3613,2	Н/Д	10000
666	29,6	41,9	27,2	72
667	174,9	493,3	Н/Д	994
668	45,6	133,5	66,1	604
669	22	59,1	28,8	402
670	18,4	67	17,5	194
671	20,7	75,1	23,1	159
672	13	52,3	23,9	148
673	11,1	65,5	21,4	157
674	39,3	105,4	3,2	279
675	30,2	91	2,4	249
676	12,9	30,1	8	141
677	13,5	26,8	5	61
678	17,9	38,4	2,3	55
679	18	33,3	2,3	135
680	5,2	28,9	12	88
681	42,9	226,1	25,2	311
682	24,9	53,3	4,9	106
683	16,5	90,2	11,5	196
684	15,2	40,9	4,3	122
685	19,6	53,2	7,7	498
686	11	40,7	8,6	174
687	14,8	45,4	13,2	81
688	5	11,5	5,4	109
689	12,7	50,4	9	165
690	3,7	12,6	3,7	42
691	21,9	31,5	3	85
692	9,3	38,9	7,8	128
693	6	63,3	14,1	183
694	27,7	74,2	4,8	161
695	21,8	82,1	28,6	204
696	42,4	61	11,7	277
697	34,7	93	8,4	382

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
698	6,1	16	81,5	114
699	16	26,5	8,8	153
700	78,7	88,5	Н/Д	357
701	6,1	21,3	25,1	162
702	10,7	48,3	10,5	130
703	7,2	26,3	14,7	63
704	21,9	87,4	10,9	218
705	4,6	17,8	24,3	131
706	17	121,7	16,5	4540
707	9,1	36,3	11,6	59
708	43	450	372	1044
709	11	32	8	83
710	53	517	103	467
711	6	11	3	26
712	20	191	29	315
713	17	276	90	284
714	32	303	103	747
715	34	132	66	158
716	125	765	Н/Д	1151
717	23	473	268	1405
718	34	310	85	607
719	16	112	47	123
720	435	3438	938	10000
721	14	30	30	58
722	2	10	3	15
723	3	10	2	13
724	15	95	11	40
725	4	15	2	16
726	44	176	105	214
727	24	195	67	194
728	19	316	80	804
729	7	21	13	35
730	5	12	5	16
731	5	15	8	27
732	96	455	Н/Д	472
733	434	8002	Н/Д	10000
734	52	321	80	694
735	56	568	Н/Д	6169
736	53	993	Н/Д	10000
737	69	295	105	10000
738	40	304	18	10000
739	68	301	96	10000
740	43	320	119	8460
741	217	1315	Н/Д	5702
742	4	24	5	648
743	12	63	6	1119
744	40	218	36	1109
745	128	966	Н/Д	10000
746	28	97	15	1283
747	19	66	12	1490
748	14	81	12	1999
749	25	152	15	2584
750	42	212	23	4308
751	48	256	39	1530
752	143	2665	Н/Д	10000
753	13	72	7	943
754	7	73	16	543

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
755	143	1197	483	1305
756	6	50	22	81
757	19	537	41	2375
758	29	164	15	570
759	11	137	11	338
760	53	508	76	2594
761	18	134	13	394
762	12	116	11	239
763	22	124	16	3272
764	79	247	418	351
765	578	3799	Н/Д	10000
766	23	361	54	351
767	23	196	13	592
768	11	118	16	1984
769	12	162	36	6870
770	4	24	12	63
771	9	26	4	52
772	8	24	4	30
773	12	10000	9	10000
774	8	45	6	51
775	3	16	5	26
776	10	46	11	94
777	3	13	3	25
778	23	129	19	192
779	19	66	13	58
780	21	91	15	328
781	41	90	7	154
782	33	221	92	520
783	3	43	62	76
784	24	77	17	796
785	37	142	20	1475
786	48	179	13	965
787	22	60	8	541
788	23	93	9	983
789	23	159	8	1022
790	8	35	34	268
791	16	77	19	107
792	13	106	18	92
793	8	47	11	76
794	5	32	7	29
795	16	245	25	122
796	5	34	7	21
797	10	30	11	423
798	9	9	11	222
799	21	37	28	274
800	9	21	6	86
801	114	1078	Н/Д	1744
802	176	818	Н/Д	1214
803	62	213	Н/Д	384
804	71	266	Н/Д	368
805	33	319	72	301
806	33	180	59	276
807	5	21	6	55
808	6	27	5	51
809	8	37	9	73
810	19	78	13	128
811	7	24	9	94

Таблиця 5

IC_{50} сполук, які досліджували в аналізі в прикладах A, B і C

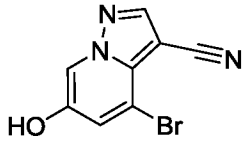
Приклад №	Фермент RET (дикого типу) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50} клітин KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
812	16	83	26	158
813	6	23	8	38
814	8	24	9	64
815	9	37	13	87
816	13	39	24	83
817	7	27	29	80
818	38	253	60	431
819	23	149	55	245

Н/Д = немає даних

Синтетичні приклади

Синтез синтетичних інтермедіатів

[00929] Інтермедіат P1



[00930] 4-Бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00931] Частина A: Отримання O-(мезитилсульфоніл)гідроксиламіну.

[00932] Стадія 1: Отримання трет-бутил (мезитилсульфоніл)оксикарбамата. У розчин 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонілхлориду (10,0 г, 45,72 ммоль) і трет-бутилгідроксикарбамату (6,088 г, 45,72 ммоль) в МТБЕ (100 мл) при 0°C додавали TEA (14,46 мл, 48,01 ммоль) по краплях при перемішуванні. Отриману суспензію перемішували при 0°C протягом додаткових 30 хвилин, і потім нагрівали до температури навколишнього середовища. Потім реакційну суміш розбавляли водою (100 мл), доводили до pH 4 за допомогою 1 н. $HCl_{(водн.)}$. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку спочатку у вигляді жовтуватого масла, яке після сушки протягом ночі при високому вакуумі стає білою твердою речовиною (12,89 г, вихід 89%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,66 (уш. с, 1H), 6,98 (с, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

[00933] Стадія 2: Отримання O-(мезитилсульфоніл)гідроксиламіну. До ТФК (117 мл, 1521 ммоль) при 0°C повільно додавали трет-бутил (мезитилсульфоніл)оксикарбамат (39,0 г, 124 ммоль) протягом 25 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 год, і потім гасили послідовним додаванням подрібненого льоду і води. Отриману густу суспензію енергійно перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Не дозволяючи осадку на фільтрі висохнути, тверду речовину збирали шляхом обережного фільтрування при зниженому тиску з подальшим промиванням водою (4 л) до тих пір, поки pH фільтрат не досягне 6 (Увага: існує ризик вибуху сухої сполуки при температурі навколишнього середовища). Вологий осад на фільтрі розчиняли в ДХМ (150 мл) і отриманий двофазний розчин відокремлювали. Шар ДХМ сушили над $MgSO_4$ протягом 30 хвилин, і потім фільтрували і промивали ДХМ (420 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді 0,22 М розчину в ДХМ.

[00934] Частина B: Отримання 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[00935] Стадія 1: Отримання 2,4,6-триметилбензолсульфоната 1-аміно-3-бромо-5-метоксипіридинію. У розчин O-(мезитилсульфоніл)гідроксиламіну (частина A, 26,6 г, 117 ммоль) в ДХМ (570 мл), охолодженого до 0°C, порціями додавали 3-бромо-5-метоксипіридин (22,1 г, 117 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C, потім додатково додавали 3-бромо-5-метоксипіридин (250 мг, 1,39 ммоль) і перемішували протягом додаткових 2 годин при 0°C. Реакційну суміш розбавляли Et_2O (600 мл), перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, і потім фільтрували при зниженому тиску, промивали Et_2O (3 × 250 мл). При зменшенні обсягу приблизно на 1/3 фільтрат дає додатковий осад, який збирали фільтруванням. Обидва осади на фільтрі сушили при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (39,3 г, вихід 83%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,25 (уш. С., 1H), 8,99 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 6,83 (з, 2H), 3,92 (с, 3H) 2,65 (с, 6H), 2,22 (с, 3H).

[00936] Стадія 2:: Отримання етил-6-бромо-4-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбоксилату

і етил 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбоксилату. До білої суспензії 1-аміно-3-бромо-5-метоксипіридиній 2,4,6-триметилбензолсульфоната (33,24 г, 82,42 ммоль) в ДМФА (82 мл) при перемішування за допомогою магнітної мішалки при температурі навколишнього середовища додавали TEA (22,98мл, 164,8 ммоль) з наступним додаванням по краплях етилпропіолата (16,71 мл, 164,8 ммоль). Після інтенсивного перемішування протягом 2 днів реакцію повільно зупиняли за допомогою додавання порціями до крижаної води при швидкому перемішуванні (820 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин, і потім фільтрували при зниженому тиску. Зібрану тверду речовину промивали водою і сушили на повітрі, одержуючи зазначені в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини в ізомерному співвідношенні близько 4: 1 (за даними ^{1}H ЯМР) з 6-Br ізомером як основним ізомером (21 г). Волога тверда суміш ізомерів (близько 75% мас./мас.) була безпосередньо використана на стадії 3 без додаткового очищення. МС (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). Співвідношення регіоізомерів визначали за хімічним зсувом MeO в ^{1}H ЯМР (CDCl3) δ 3,98 (ізомер 6-Br) в порівнянні з 3,83 (4-Br ізомер).

[00937] Стадія 3: Отримання 6-бромо-4-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (P1) і 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину. Ізомерну суміш етил 6-бромо-4-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбоксилату і етил 4-бромо-4-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбоксилату зі стадії 2 (15 г, 50,1 ммоль) додавали до 48% HBr (114 мл) при перемішуванні, потім нагрівали при 80°C протягом 90 хвилин з наступним перемішуванням при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували при зниженому тиску і промивали водою. Водний фільтрат і осад на фільтрі обробляли незалежно. Осад на фільтрі суспендували в МТБЕ і фільтрували при зниженому тиску для видалення нерозчинних домішок. Фільтрат МТБЕ сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням 6-бромо-4-метоксипіразоло[1,5-a]піридину у вигляді твердої речовини бежевого кольору (близько 98: 2 6/4-Br; 5,08 г). МС (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,26 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 3,94 (с, 3H) . Незалежно вихідний водний фільтрат реакційної суміші екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в ДХМ (50 мл), і потім фільтрували для видалення нерозчинних домішок. Концентрування фільтрату ДХМ при зниженому тиску з наступною хроматографією на силікагелі (0-50% EtOAc/суміш ізомерів гексану) давало другу партію 6-бромо-4-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (інтермедіат P1) у вигляді білої твердої речовини (пляма з більш високим R_f, 2,06 г), а також вказану в заголовку мінорну ізомерну сполуку 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин (інтермедіат P2) також у вигляді білої твердої речовини (пляма з більш низьким R_f, 1,32 г). МС (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,02 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H).

[00938] Стадія 4: Отримання 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбальдегіду: Розчин 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (5,0 г, 22 ммоль) в ДМФА (220 мл) охолоджували до 0°C, і потім повільно додавали $POCl_3$ (6,2 мл, 66 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, гасили водою (220 мл) і підлужували 6 M $NaOH_{(водн.)}$ до pH 9-10. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, і потім фільтрували при зниженому тиску. Тверду речовина послідовно промивали водою і МТБЕ. Зібрану тверду речовину суспендували в ДХМ (500 мл), перемішували на ультразвукової бані протягом 30 хвилин, і потім фільтрували при зниженому тиску. Фільтрат зберігали, а осад на фільтрі розчиняли у воді (300 мл) і екстрагували ДХМ. Органічні екстракти разом з рештою фільтрату ДХМ об'єднували і сушили над безводним Na_2SO_4, потім фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4,84 г, вихід 86%). МС (apci), m/z = 256,9 (M+H).

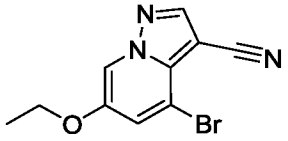
[00939] Стадія 5: Отримання оксиму 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбальдегіду. До суспензії 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбальдегіду (4,84 г, 19,0 ммоль) в EtOH (253 мл) при температурі навколишнього середовища додавали воду (127 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (1,98 г, 28,5 ммоль). Після перемішування при 50°C протягом ночі реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і упарювали при зниженому тиску. Залишок суспендували в воді (150 мл), і потім повільно додавали насичений $NaHCO_{3(водн.)}$ (30 мл). Після перемішування протягом 1 години при температурі навколишнього середовища суспензію фільтрували при зниженому тиску і осад на фільтрі промивали H2O (500 мл) і MTBE (100 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші ізомерів E/Z 2: 1 (5,13 г, кількісний вихід), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (apci) m/z = 271,9 (M+H).

[00940] Стадія 6: Отримання 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. E/Z суміш 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбальдегідоксиму (4,95 г, 18,33 ммоль) в

оцтовому ангідриді (172,9 мл, 1833 ммоль) перемішували при 140°C протягом 25 год, і потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Отриману суспензію додатково охолоджували на льодяній бані протягом 15 хвилин, і потім фільтрували при зниженому тиску і послідовно промивали водою і МТБЕ, отримуючи вказану в заголовку сполуку (3,74 г, вихід 81%). ^{1}H ЯМР (d^6 -ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

[00941] Стадія 7: Отримання 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу: До суспензії 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (50,0 г, 198,4 ммоль) в DCE (500 мл) додавали $AlCl_3$ (79,34 г, 595,1 ммоль). Отриману суміш перемішували 19 год при 76°C в атмосфері $N_{2(г)}$, і потім охолоджували до кімнатної температури. Використовуючи ТГФ (1750 мл) як промивний розчинник, реакційну суміш виливали в суспензію декагідрату сульфату натрію (10 екв., 639 г) в ТГФ (1000 мл) при механічному перемішуванні. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища отриману суспензію фільтрували і тверду речовину промивали додатковою кількістю ТГФ (2 × 250 мл). Фільтрат упарювали при зниженому тиску і отриману тверду речовину сушили у високому вакуумі протягом 3 днів, отримуючи вказану в заголовку сполуку (46,18 г, вихід 98%) достатньої чистоти для подальшого використання. ^{1}H ЯМР (d^6-ДМСО) δ 10,48 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,64 (3, 1H).

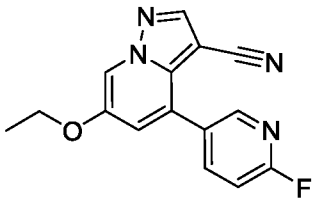
[00942] Інтермедіат P5



[00943] 4-Бромо-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00944] В розчин 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1; 4,0 г, 16,80 ммоль) в DMA (100 мл) додавали $K_2CO_{3(тв)}$ (7,0 г, 51 ммоль) і йодетан (2,0 мл, 25 ммоль), і потім перемішували протягом 3 годин при 60°C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, і потім виливали в суміш 1: 1 NH_4OH/вода. Отриману суспензію фільтрували і тверду речовину виділяли, отримуючи вказану в заголовку сполуку (4,35 г, вихід 97%) достатньої чистоти для подальшого використання.

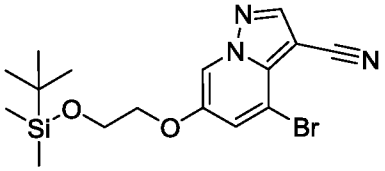
[00945] Інтермедіат P6



[00946] 6-Етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00947] У посудину під тиском в розчин 4-бромо-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P5; 500 мг, 1,88 ммоль) в діоксані (9,40 мл) послідовно додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (629 мг, 2,82 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (217 мг, 0,188 ммоль) і 2 M $Na_2CO_{3(водн.)}$ (4,70 мл, 9,40 ммоль). Отриману суміш продували $Ar_{(г)}$, і потім посудину герметизували. Суміш перемішували 8 год при 90°C, і потім протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (25-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (500 мг, вихід 94%). МС (apci) m/z = 283,1 (M+H).

[00948] Інтермедіат P25

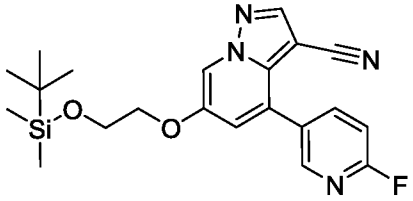


[00949] 4-Бромо-6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00950] Суміш (2-бромоетокси)(трет-бутил)диметилсилану (451 мкл, 2,10 ммоль), 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилц (інтермедіат P1; 500 мг, 2, 10 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (871 мг, 6,30 ммоль) в ДМФА (10,5 мл) перемішували протягом 1 дня при 50°C. Після

охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, і насиченим розчином хлориду натрію. Отримані органічні екстракти були безпосередньо очищені за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (420 мг, вихід 49%).

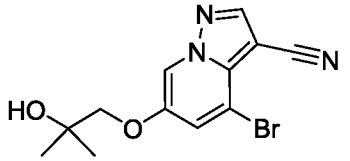
[00951] Інтермедіат P26



[00952] 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00953] У посудині під тиском в розчин 4-бромо-6(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P25; 420 мг, 1,06 ммоль) в діоксані (10,6 мл) послідовно додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (355 мг, 1,59 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (61,2 мг, 0,530 ммоль) і 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (2,65 мл, 5,30ммоль). Отриману суміш продували $Ar_{(г)}$, і посудину герметизували. Суміш перемішували 8 год при 90°C, і потім протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою (10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл), потім сушили над безводним $Na_2SO_{4\ (тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-15% MeOH у ДХМ як градієнт елюента), отримуючи забруднену вказану в заголовку сполуку. Забруднену сполуку повторно очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (351 мг, вихід 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ:8,81 (д, 1H, J=2,0 Гц), 8,61 (с, 1H), 8,48 (д, 1H, J=2,7 Гц), 8,25 (тд, 1H, J=7,8, 2,7 Гц), 7,47 (д, 1H, J=1,9 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=7,8, 2,3 Гц), 4,21 (т, 2H, J=4,3 Гц), 3,97 (т, 2H, J=4,7 Гц), 0,86 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

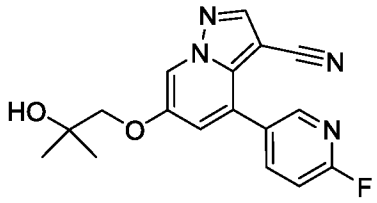
[00954] Інтермедіат P41



[00955] 4-Бромо-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразол[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00956] У посудині під тиском до суміші 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1; 10,0 г, 42,0 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (17,4 г, 126 ммоль) в ДМФА (50 мл) додавали 2,2-диметилоксиран (36,9 мл, 420 ммоль). Після герметизації посудини реакційну суміш перемішували протягом 12 год при 60°C, потім протягом 12 год при 85°C. Суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища. Суміш, що мала кімнатну температуру виливали у воду (400 мл), потім перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Отриману суспензію фільтрували при зниженому тиску і осад на фільтрі промивали водою. Тверду речовина збирали і сушили при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (11 г, вихід 84%).

[00957] Інтермедіат P42

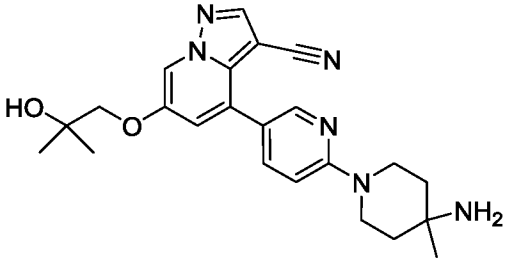


[00958] 4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00959] До суміші 4-бромо-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P41; 10,0 г, 32,2 ммоль), 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (10,8 г, 48,4 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (1,12 г, 0,967 ммоль) в діоксані (200 мл) додавали 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (64,5 мл, 129 ммоль). Отриману суміш продували $Ar_{(г)}$, потім

перемішували протягом 12 год при 85°C в атмосфері $N_{2\,(г)}$. Після охолодження до температури навколишнього середовища отриману суміш виливали в холодну воду (1,5 л). pH суміші доводили до близько 6 додаванням 10% лимонної кислоти. Після перемішування протягом 1 години при температурі навколишнього середовища суспензію фільтрували при зниженому тиску. Тверду речовину збирали і сушили при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (10 г, вихід 95%).

[00960] Інтермедіат P46

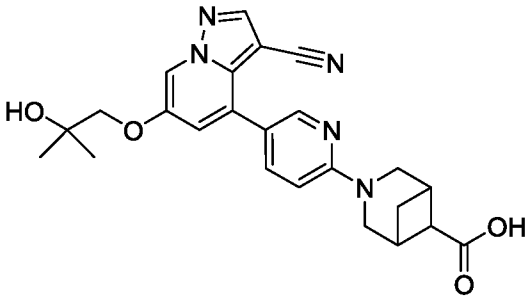


[00961] 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00962] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин -4-іл)карбамат. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 100 мг, 0,306 ммоль) в DMA (2,04 мл) послідовно додавали трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (98,5 мг, 0,460 ммоль) і DIEA (107 мкл, 0,613 ммоль). Отриману суміш продували $Ar_{(г)}$, потім перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22,4 мг, 50% вихід) з чистотою достатньою для стадії 2. МС (apci) m/z = 521,3 (M+H).

[00963] Стадія 2: Отримання 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (160 мг, 0,307 ммоль) в ДХМ (1,54 мл) додавали ТФК (1 мл, 13,8 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища в суміш додавали додаткову кількість ТФК (1 мл) і перемішували ще 1 годину при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (110 мг, 85% вихід). МС (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[00964] Інтермедіат P47



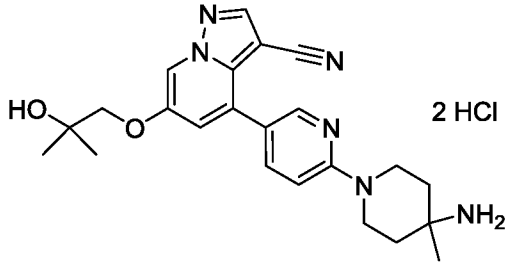
[00965] 3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбонова кислота

[00966] Стадія 1: Отримання метил 3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1. 1]гептан-6-карбоксилату. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 103,4 мг, 0,3169 ммоль) в DMA (2,11 мл) послідовно додавали метил 3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (88,52 мг, 0,5703 ммоль) і DIEA (110,7 мкл, 0,6337 ммоль), і потім продували $Ar_{(г)}$ протягом 5 хв. Суміш перемішували протягом ночі при 90°C, потім протягом 4 год при 100°C до додавання TEA (0,2 мл). Суміш перемішували протягом ночі при 100°C, потім протягом 4 днів при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Об'єднані органічні екстракти

промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-9% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (134 мг, 58% вихід). МС (apci) m/z = 462,2 (M+H).

[00967] Стадія 2: Отримання 3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилату. У розчин метил 3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилату (134 мг, 0,290 ммоль) в EtOH (2,90 мл) додавали 2 M $NaOH_{(водн.)}$ (436 мкл). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища pH суміші доводили до pH 4 додаванням 2,0 н. $HCl_{(водн.)}$, і потім pH водного шару доводили назад до pH 7 додаванням насиченого $NaHCO_{3(водн.)}$. Водну фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (100 мг, 70% вихід). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[00968] Інтермедіат P48

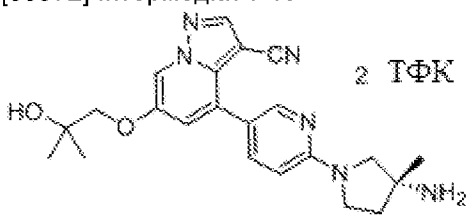


[00969] Дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[00970] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 2,535 мг, 7,768 ммоль) в ДМСО (6,1 мл) послідовно додавали трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (1,998 мг, 9,322 ммоль) і DIEA (4,06 мк, 23,3 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в 80 мл води, розбавляли 80 мл гептану і перемішували протягом 1 години. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали 25 мл води, потім 25 мл гептану. Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску протягом 18 годин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (4,04 г, вихід 99,9%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 521,3 (M+H)

[00971] Стадія 2: Отримання дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридину-3-карбонітрилу. Розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин -4-іл)карбамату (4,04 г, 7,76 ммоль) в ДХМ (20 мл) охолоджували до 0°C. У реакційну суміш додавали ТФК (5,98 мл) і залишали нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (20 мл) і охолоджували до 0°C, і потім додавали 5-6 н. розчин хлороводню в 2-пропанолі (15,5 мл, 77,5 ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин при 0°C. Реакційну суміш розбавляли 20 мл MTBE, фільтрували і тверді речовини промивали 20 мл 1: 1 MTBE: MeOH. Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3,37 г, вихід 88%). МС (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[00972] Інтермедіат P49

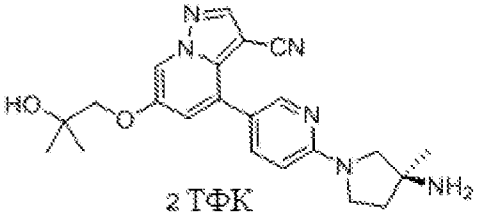


[00973] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) (R)-4-(6-(3-аміно-3-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[00974] Стадія 1: Отримання трет-бутил (R)-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)карбамату. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P42; 750 мг, 2,30 ммоль) і трет-бутилового ефіру (R)-(3-метилпіролідин-3-іл)карбамінової кислоти HCl (644 мг, 3,22 ммоль) в ДМСО (4,6 мл) додавали DIEA (1,2 мл, 6,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли холодною водою і перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою. Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску протягом 48 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,05 г, вихід 90%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 507,3 (M+H)

[00975] Стадія 2: біс (2,2,2-Трифлуороацетат) (R)-4-(6-(3-аміно-3-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин (R)-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)карбамату (1,05 г, 2,07 ммоль) в 3 мл ДХМ додавали ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ДХМ (4 мл) і толуолом (1 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин. Суміш випаровували при зниженому тиску і сушили при зниженому тиску протягом 2 днів, отримуючи вказану в заголовку сполуку з кількісним виходом. МС (apci) m/z = 407,3 (M+H).

[00976] Інтермедіат P50

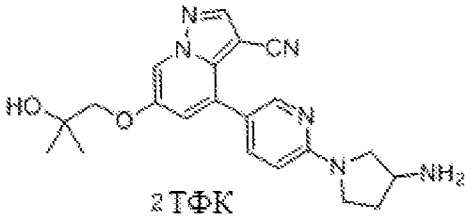


[00977] Біс(2,2,2-Трифлуороацетат) (S)-4-(6-(3-аміно-3-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[00978] Стадія 1: Отримання трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)карбамату. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P42; 700 мг, 2,15 ммоль) і трет-бутилового ефіру (S)-(3-метилпіролідин-3-іл) карбамінової кислоти HCl (601 мг, 3,0 ммоль) в ДМСО (4,3 мл) додавали DIEA (1,1 мл, 6,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли холодною водою і перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою. Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску протягом 48 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (950 г, вихід 87%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 507,3 (M+H)

[00979] Стадія 2: Отримання біс (2,2,2-Трифлуороацетат) (S)-4-(6-(3-аміно-3-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)карбамату (950 мг, 1,88 ммоль) в 3 мл ДХМ додавали ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ДХМ (4 мл) і толуолом (1 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин. Суміш випаровували при зниженому тиску і сушили при зниженому тиску протягом 2 днів, отримуючи вказану в заголовку сполуку з кількісним виходом. МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[00980] Інтермедіат P51

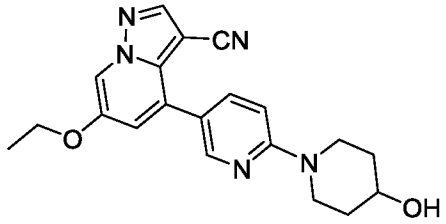


[00981] Біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 4-(6-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[00982] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3 іл)карбамату. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 850 мг, 2,60 ммоль) і 3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідину (679 мг, 3,65 ммоль) в ДМСО (5,2 мл) додавали DIEA (1,36 мл, 7,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли холодною водою і перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою. Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску протягом 48 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,26 г, вихід 98%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 493,3 (M+H)

[00983] Стадія 2: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетату) 4-(6-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідину -3 іл)карбамату (950 мг, 1,88 ммоль) в 3 мл ДХМ додавали ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ДХМ (4 мл) і толуолом (1 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин. Суміш випаровували при зниженому тиску і сушили при зниженому тиску протягом 2 днів, отримуючи вказану в заголовку сполуку з кількісним виходом. МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

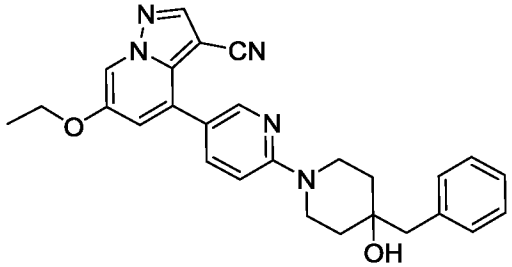
[00984] Інтермедіат P52



[00985] 6-Етокси-4-(6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00986] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,500 г, 1,77 ммоль) в ДМСО (3,5 мл) додавали TEA (0,741 мл, 5,31 ммоль) і піперидин-4-ол (269 мг, 2,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 5 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в крижану воду. Отримані тверді речовини виділяли фільтруванням при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (501 мг, 1,38 ммоль, 77,8% вихід). МС (apci) m/z = 364,2 (M+H).

[00987] Інтермедіат P53

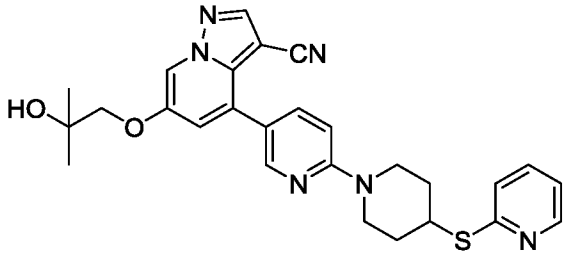


[00988] 4-(6-(4-Бензил-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00989] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

(інтермедіат P6, 30 мг, 0,106 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (0,044 мл, 0,319 ммоль) і 4-бензилпіперидин-4-ол (40,7 мг, 0,213 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$, потім водою. Об'єднані водні промивання додатково екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним$Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (39 мг, 0,0860 ммоль, 80,9% вихід). МС (apci) m/z = 454,2 (M+H).

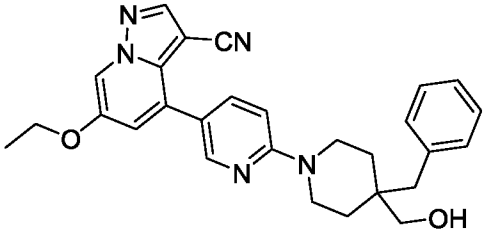
[00990] Інтермедіат P54



[00991] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілтіо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00992] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 210 мг, 0,64 ммоль) і 2-(піперидин-4-ілсульфаніл)піридину (357 мг, 1,84 ммоль) в DMA (1,6 мл) додавали TEA (628 мкл, 4,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-90% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (20 мг, 61% вихід). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

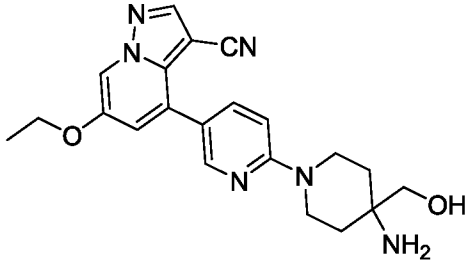
[00993] Інтермедіат P55



[00994] 4-(6-(4-Бензил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[00995] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 100,5 мг, 0,3560 ммоль) в ДМСО (3 мл) додавали гідрохлорид (4-бензилпіперидин-4-іл)метанолу (151,5 мг, 0,6267 ммоль) і карбонат цезію (812,0 мг, 2,492 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою і насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$. Об'єднані водні шари екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним$Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (118,2 мг, 0,2528 ммоль, 71,00% вихід). МС (apci) m/z = 468,2 (M+H).

[00996] Інтермедіат P56



[00997] 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-

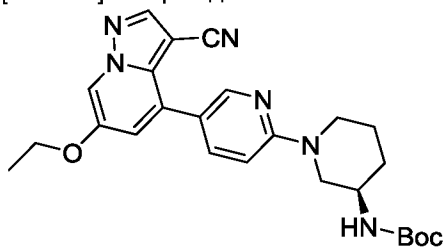
а]піридин-3-карбонітрил

[00998] Стадія 1: Отримання метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату . У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 303,4 мг, 1,075 ммоль) в ДМСО (21,50 мл) додавали метиловий ефір 4-N-Boc-аміно-піперидин-4-карбонової кислоти (416,5 мг, 1,612 ммоль) і карбонат калію (297,1 мг, 2,150 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110°С протягом 72 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (76,7 мг, вихід 13,7%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 521,2 (M+H).

[00999] Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамату. У розчин борогідріду літію (0,0120 мл, 0,365 ммоль) в ТГФ (0,912 мл) додавали метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5 -а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (47,5 мг, 0,0912 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і залишок розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над безводним $MgSO_4$ і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку як неочищений матеріал (65,9 мг), який використовували на наступній стадії без додаткової очистки. МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[001000] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамату (65,9 мг, 0,134 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФК (0,2 мл, 2,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ і промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3. Водну фракцію екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (35,6 мг, вихід 68%). МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

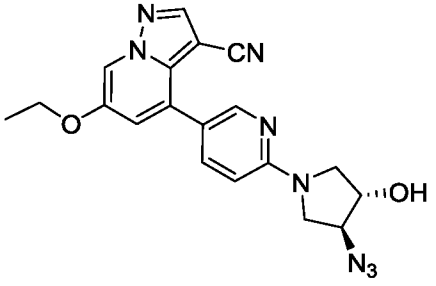
[001001] Інтермедіат Р57



[001002] трет-Бутил (R)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамат

[001003] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 0,147 г, 0,521 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (209 мг, 1,04 ммоль) і карбонат цезію (216 мг, 1,56 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110°С протягом 72 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і розбавляли насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$ і екстрагували додатковою кількістю ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (100 мг, 0,216 ммоль, 41,5% вихід). МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[001004] Інтермедіат Р58



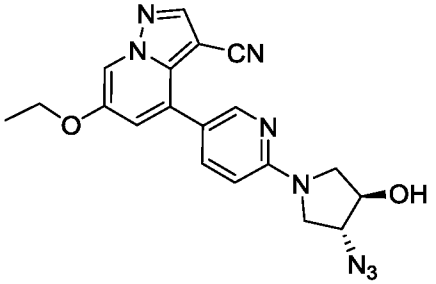
[001005] 4-(6-((3S,4S)-3-Азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001006] Стадія 1: Отримання (3S, 4S)-трет-бутил-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату. Розчин трет-бутил-6-окса-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (15,42 г, 83,25 ммоль), хлориду (R)-N,N'-біс (3,5-ди-трет-бутилсаліциліден)-1,2-циклогександіамінохрому (III) (0,5904 г, 0,8325 ммоль), карбонату калію (13,81 г, 99,90 ммоль) і азидотриметилсилану (12,79 мл, 91, 58 ммоль) продували азотом і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. У реакційну суміш додавали силікагель (30 г) і воду (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 72 годин. Розчин фільтрували через шар целіту і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-50% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (18,5 мг, 81,05 ммоль, вихід 97,36%) з достатньою чистотою для стадії 2.

[001007] Стадія 2: Отримання дигідрохлориду (3S, 4S)-4-азидопіролідин-3-олу. У розчин трет-бутил (3S, 4S)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (0,500 г, 2,19 ммоль) в ДХМ (2,19 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (4,5 мл, 27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого реакційну суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,440 г, 2,19 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 129,1 (M+H).

[001008] Стадія 3: Отримання 4-(6-((3S, 4S)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,300 г, 1,06 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (3,70 мл, 21,3 ммоль) і дигідрохлорид (3S, 4S)-4-азидопіролідин-3-олу (0,427 г, 2,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,220 г, 0,564 ммоль, вихід 53,0% на двох стадіях). МС (apci) m/z = 391,15 (M+H).

[001009] Інтермедіат P59



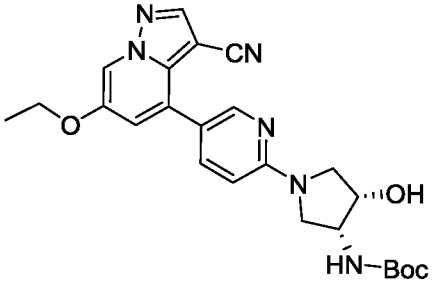
[001010] 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001011] Стадія 1: Отримання (3R, 4R)-трет-бутил-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату. Розчин трет-бутил-6-окса-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (15,42 г, 83,25 ммоль), хлориду (1S, 2S)-(-)-[1,2-циклогександіаміно-N, N'-біс(3,5-ді-трет-бутилсаліциліден)]хрому (III) (1,181 г, 1,665 ммоль) і азидотриметилсилану (12,79 мл, 91,58 ммоль) продували азотом і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім додавали карбонат калію (13,81 г, 99,90 ммоль) в MeOH (100 мл) і реакційну суміш перемішували ще 5 годин при кімнатній температурі. Розчин фільтрували через шар целіту і випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і воді. Водну фракцію екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20% EtOAc в гексані як елюент) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (18,5 мг, 81,05 ммоль, вихід 97,36%) з достатньою чистотою для стадії 2.

[001012] Стадія 2: Отримання дигідрохлориду (3R,4R)-4- азидопіролідин-3-олу. У розчин трет-бутил (3R, 4R)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (0,500 г, 2,19 ммоль) в ДХМ (2,19 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (4,5 мл, 27 ммоль), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого реакційну суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,440 г, 2,19 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 129,1 (M+H).

[001013] Стадія 3: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,300 г, 1,06 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (3,70 мл, 21,3 ммоль) і дигідрохлорид (3R, 4R)-4-азидопіролідин-3-олу (0,427 г, 2,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,205 г, 0,525 ммоль, вихід 49,4% на двох стадіях). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

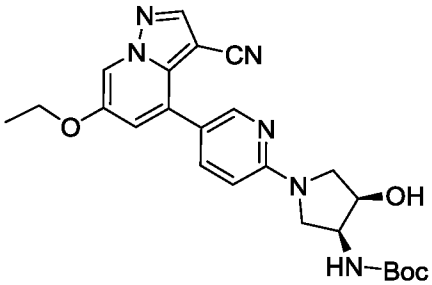
[001014] Інтермедіат P60



[001015] трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамат

[001016] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,215 г, 0,762 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,663 мл, 3,81 ммоль) і трет-бутил ((3R, 4S)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамат (0,231 г, 1,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-100% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,347 г, 0,747 ммоль, вихід 98,1%). МС (apci) m/z = 465,3 (M + H).

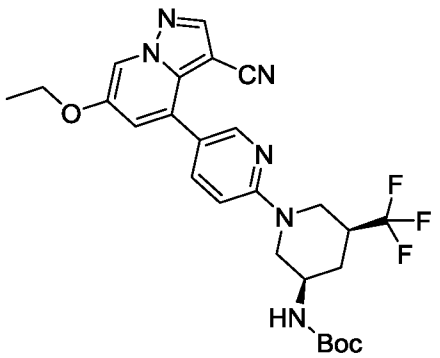
[001017] Інтермедіат P61



[001018] трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамат

[001019] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,215 г, 0,762 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,663 мл, 3,81 ммоль) і трет-бутил- ((3S, 4R)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамат (0,231 г, 1,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,284 мг, 0,611 ммоль, вихід 80,3%). МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

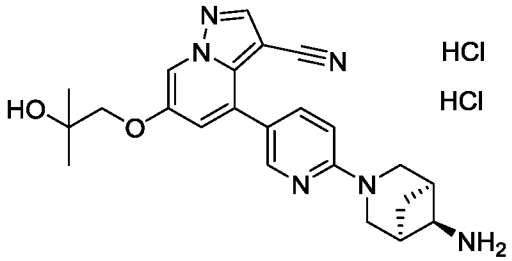
[001020] Інтермедіат P62



[001021] трет-Бутил ((3R, 5S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл)карбамат

[001022] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,060 г, 0,21 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) додавали карбонат калію (0,15 г, 1,1 ммоль) і трет-бутил ((3R, 5S)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл)карбамат (0,171 г, 0,638 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,0538 г, вихід 47,7%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 531,2 (M+H).

[001023] Інтермедіат P63

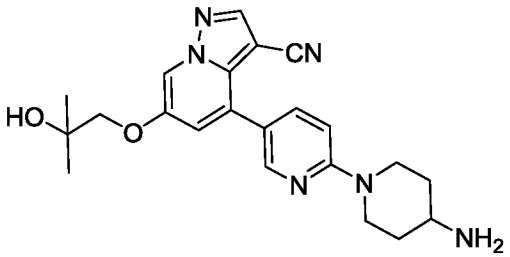


[001024] Дигідрохлорид 4-(6-((1R, 5S, 6R)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001025] Стадія 1: Отримання трет-бутил ((1R, 5S,6R)-3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 200 мг, 0,57 ммоль) і трет-бутил ((1R, 5S, 6R)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату (169 мг, 0,80 ммоль) в ДМСО (0,57 мл) додавали DIEA (298 мкл, 1,71 ммоль)). В атмосфері $N_{2(г)}$ реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (5,7 мл). Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою (3 × 5 мл), потім MTBE (3 × 5 мл). Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску, а фільтрат MTBE випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зверненій фазі C18 (5-50% ACN в воді). Твердий осад і продукт хроматографії об'єднували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (292 мг, вихід 98%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 519,20 (M+H)

[001026] Стадія 2: Отримання дигідрохлориду 4-(6-((1R,5S,6R)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил ((1R, 5S, 6R)-3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)) піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату (148 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (571 мкл) по краплях додавали HCl (конц.) (476 мкл, 5,71 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (1 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин. Додавали MTBE (1 мл) і спостерігали утворення суспензії. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали 10% MeOH в MTBE (3 × 1 мл) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (114 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 419,15 (M+H).

[001027] Інтермедіат P64

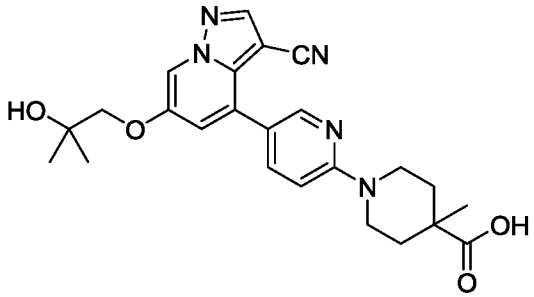


[001028] 4-(6-(4-Амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001029] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамату. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 205 мг, 0,628 ммоль) і трет-бутилпіперидин-4-ілкарбамату (252 мг, 1,26 ммоль) в DMA (2,09 мл) додавали DIEA (549 мкл, 3,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували 2 год при 95°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 319 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 507,20 (M+H)

[001030] Стадія 2: Отримання 4-(6-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидину-4-іл)карбамату (319 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3,15 мл) і додавали ТФК (3,14 мл, 40,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в ДХМ та очищали з використанням хроматографії на силікагелі (1-9% MeOH в ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (37 мг, вихід 53%) МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[001031] Інтермедіат P65



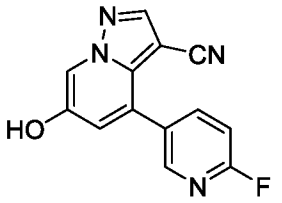
[001032] 1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота

[001033] Стадія 1: Отримання метил 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 карбоксилату. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 1,04 мг, 3,19 ммоль) і метилового естеру 4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (1,00 мг, 6,37 ммоль) в ДМСО (3,2 мл) додавали DIEA (1,67 мл, 9,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (30-100% EtOAc в гексані як градієнт елюента), з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,40 г, вихід 95%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 464,2 (M+H).

[001034] Стадія 2: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти. У розчин метил 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидина-4-карбоксилата (1,40 г, 3,02 ммоль) в ТГФ (15 мл) і MeOH (15 мл) і додавали гідроксид калію (4,53 мл, 9,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 год при

температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою і екстрагували Et_2O. Водний шар підкисляли до pH 5, використовуючи 4 н. HCl, і екстрагували 4: 1 ДХМ: ІПС. Об'єднані органічні екстракти промивали водою. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,20 г, вихід 88% на двох стадіях) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 450,2

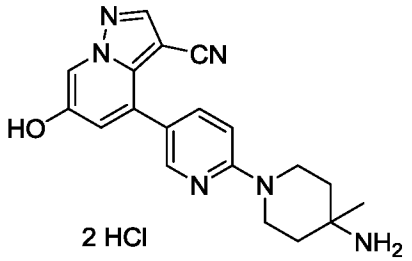
[001035] Інтермедіат P66



[001036] 4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001037] У посудині під тиском в розчин 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1; 15,4 г, 64,7 ммоль) в діоксані (320 мл) послідовно додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (15,2 г, 67,9 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (3,74 г, 3,23 ммоль) і 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (97 мл, 194 ммоль). Отриману суміш продували $Ar_{(г)}$, і потім посудину герметизували. Суміш перемішували 16 год при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли МТБЕ і екстрагували 1 М NaOH. Об'єднані водні шари екстрагували МТВЕ. Об'єднані водні шари підкислювали до pH 4 за допомогою 4 М HCl. Суспензію фільтрували і промивали водою з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (14,8 г, 72% вихід). МС (apci) m/z = 253,1 (MH) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 8,48-8,47 (д, 1H), 8,41-8,40 (д, 1H), 8,26-8,21 (м, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 7,31-7,30 (д, 1H).

[001038] Інтермедіат P67

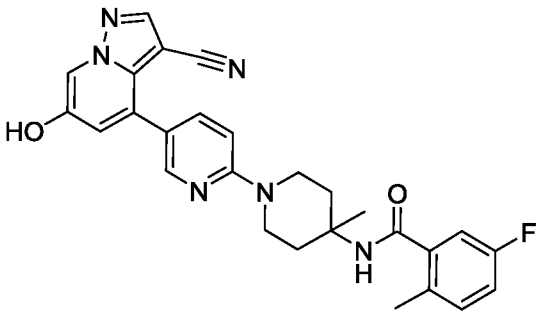


[001039] Дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001040] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P66; 3,0 г, 9,44 ммоль) і трет-бутил-4- метилпіперидин-4-ілкарбамату (2,83 мг, 13,2 ммоль) в ДМСО (12 мл) додавали DIEA (4,93 мл, 28,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і підкислювали до pH 5 з використанням 10% розчину лимонної кислоти і перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища. Суспензію фільтрували і осад промивали водою. Виділені тверді речовини розчиняли в 4: 1 ДХМ: ІПС і сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-75% EtOAc в ДХМ), отримуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід 4,23 г) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 449,3 (M+H)

[001041] Стадія 2: Отримання дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (припускаємо 4,23 г, 9,44 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали HCl (5-6 н. розчин в 2-пропанолі, 28,3 мл, 142 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли МТВЕ (30 мл) і перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Суспензію фільтрували і промивали МТВЕ (50 мл) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,18 г, 55% вихід на двох стадіях). МС (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[001042] Інтермедіат P68

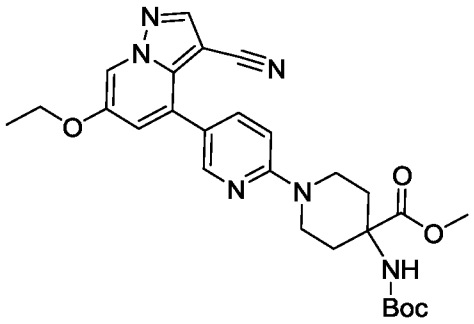


[001043]

[001044] N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2 метилбензамід

[001045] У розчин дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P67; 503 мг, 1,19 ммоль), 5-флуоро-2-метилбензойної кислоти (552 мг, 3,58 ммоль) і HATU (1,36 г, 3,58 ммоль) в ДМСО (5 мл) додавали DIEA (1,7 мл, 9,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ТГФ (4 мл) і додавали NaOH (5,97 мл, 11,9 ммоль) і перемішували протягом 4 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc і промивали водою. pH доводили до 5 за допомогою AcOH, і потім екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (від 50-100% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (534 мг, вихід 92%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

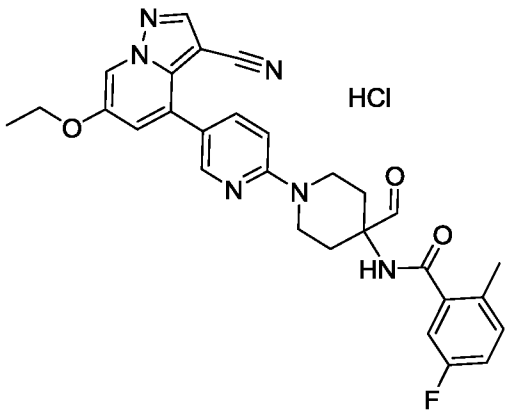
[001046] Інтермедіат P69



[001047] Метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат

[001048] У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,700 г, 2,480 ммоль) в ДМСО (4,96 мл) додавали DIEA (1,296 мл, 7,439 ммоль) і метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-карбоксилат (0,8968 г, 3,472 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували в EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші гексанів як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,003 г, 1,927 ммоль, вихід 77,69%). МС (apci) m/z = 521,3 (M+H).

[001049] Інтермедіат P70



[001050] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2 -метилбензамід

[001051] Стадія 1: Отримання метил-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату. У розчин метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (інтермедіат P69, 0,8 г, 1,5 ммоль) в ДХМ додавали ТФК. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім випаровували при зниженому тиску. Потім до суміші додавали HCl в ізо-PrOH (6 н.) для осадження продукту. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випаровували, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 0,65 г, 1,5 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 421,25 (M+H).

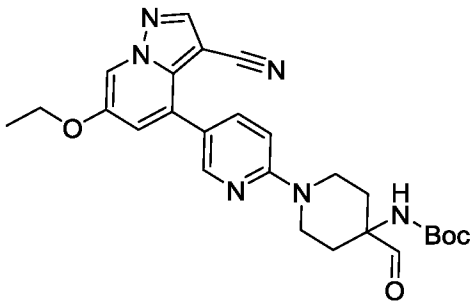
[001052] Стадія 2: Отримання метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(5-флуоро-2-метилбензамідо) піперидин-4-карбоксаміду. У розчин метил 4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (0,65 г, 1,5 ммоль) в ДХМ (31 мл) додавали 5-флуоро-2-метилбензойну кислоту (0,36 г, 2,3 ммоль) і HATU (0,88 г, 2,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого додавали каталітичну кількість DMAP. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури і очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 1-10% MeOH в $CHCl_3$ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,8 г, 1,4 ммоль, 93% вихід на двох стадіях) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 557,2 (M+H).

[001053] Стадія 3: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду. У розчин метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(5-флуоро-2-метилбензамідо)піперидин-4 -карбоксилату (750 мг, 1,35 ммоль) в ТГФ (26,949 мл) при 0°C додавали борогідрид літію (117 мг, 5,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали 10% водним розчином лимонної кислоти. Органічний екстракт сушили і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані, потім 1-10% MeOH в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (700 мг, 1,32 ммоль, вихід 98,3%) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 529,1 (M+H).

[001054] Стадія 4: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)-5-флуоро- 2-метилбензаміду. У розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (100 мг, 0,189 ммоль) в ДХМ (0,946 мл) при 0°C і додавали 3-оксо-1,5-бензо[d][1,2]іодаоксол-1,1,1 (3H)-триілтриацетат (201 мг, 0,473 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 1 години, після чого додатково додавали 3-оксо-1,5-бензо[d][1,2]іодаоксол-1,1,1(3H)-триілтриацетат (201 мг (0,473 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 15 хвилин, потім додавали EtOAc і насичений $NaHCO_{3(водн)}$. Органічний екстракт промивали $Na_2S_2O_{3(водн.)}$, сушили і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані, потім 1-10% MeOH в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (358 мг, вихід 55,3%). МС (apci) m/z = 527,15 (M+H).

[001055] Інтермедіат P71

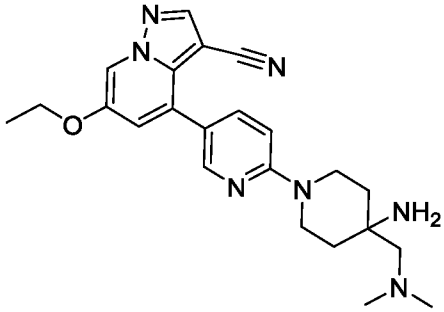
[001056] трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамат



[001057] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамату. У розчин метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4 карбоксилату (інтермедіат P69, 1,00 г, 1,92 ммоль) в ТГФ (12,8 мл) при 0°C додавали борогідрид літію (0,167 г, 7,68 ммоль). Температурі реакційної суміші давали досягти кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали у воду, і залишкові тверді речовини видаляли фільтруванням. Фільтрат екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,832 г, 1,69 ммоль, вихід 87,9%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 493,3 (M+H).

[001058] Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамату (0,832 г, 1,69 ммоль) в ТГФ (16,9 мл) додавали 3-оксо-1 15 бензо[d][1,2] іодаоксол-1,1,1 (3H)-триілтриацетат (0,832 г, 1,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім виливали у воду. Суміш екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним $NaCl_{(водн.)}$. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,594 г, 1,21 ммоль, вихід 71,7%). МС (apci) m/z = 491,2 (M+H).

[001059] Інтермедіат P72



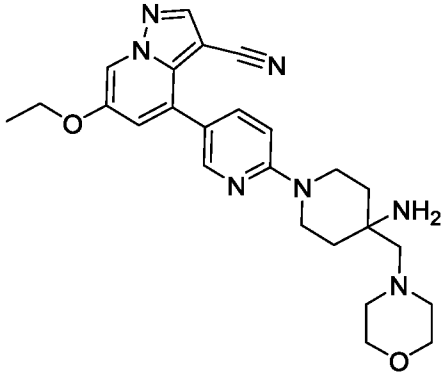
[001060] 4-(6-(4-Аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001061] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамату. До суміші трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату (0,594 г, 1,21 ммоль) в ДХМ (0,077 мл) додавали гідрохлорид диметиламину (0,197 г, 2,42 ммоль) і DIEA (0,443 мл, 2,54 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім повільно додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,385 г, 1,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім виливали у воду. Розчин екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і випаровували при зниженому тиску, залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,181 г, 0,348 ммоль, вихід 28,8 %) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 520,3 (M+H).

[001062] Стадія 2: Отримання 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У суміш трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин- 4-

іл)карбамату (0,181 г, 0,348 ммоль) в ДХМ (0,02 мл) додавали ТФК (0,0268 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, ресуспендували в ДХМ і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,145 г, 0,346 ммоль, вихід 99,2%). МС (apci) m/z = 420,3 (M+H).

[001063] Інтермедіат P73

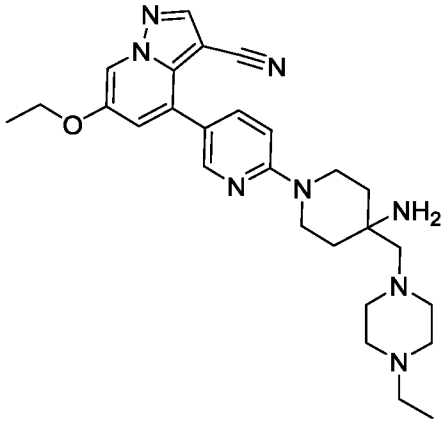


[001064] 4-(6-(4-Аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001065] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)карбамату. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P71, 400 мг, 0,815 ммоль) в ДХМ (4,077 мл) додавали морфолін (0,07703 мл, 0,815 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (346 мг, 1,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C-18 (5-95% ACN в воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 458 мг, 0,815 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 562,4 (M+H).

[001066] Стадія 2: Отримання 4-(6-(4-аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. В розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)карбамату (458 мг, 0,815 ммоль) в ДХМ (0,815 мл) додавали ТФК (0,0628 мл, 0,815 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили ДХМ/ІПС 4: 1 і водою. Суміш промивали, послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (135 мг, 0,292 ммоль, вихід 35,9% на двох стадіях). МС (apci) m/z = 462,3 (M+H).

[001067] Інтермедіат P74

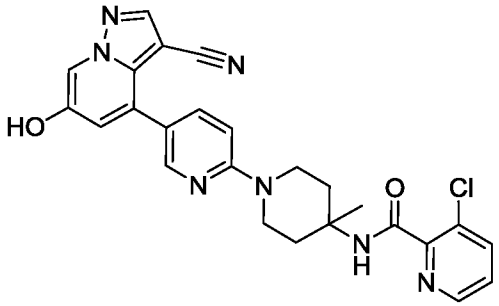


[001068] 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3 карбонітрил

[001069] Розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-

((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамату (приклад 379, 0,149 г, 0,253 ммоль) в ДХМ (0,0163 мл) додавали HCl в ІПС (0,00769 мл, 0,253 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, потім додавали ДХМ і насичений $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, потім випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,124 г, 0,253 ммоль). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

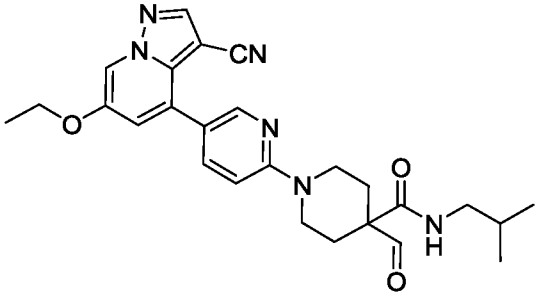
[001070] Інтермедіат P75



[001071] 3-Хлор-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[001072] У розчин дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P67; 256 мг, 0,608 ммоль), 3-хлорпіколінової кислоти (287 мг, 1,82 ммоль) і HATU (294 мг, 1,82 ммоль) в ДМСО (3 мл) додавали DIEA (0,74 мл, 4,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10 мл) і промивали водою (10 мл) і сумішшю AcOH: вода 4: 1 (10 мл), а потім екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали сумішшю 4: 1 AcOH: вода, і потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ТГФ (4 мл) і 2M NaOH (6 мл). Розчин випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в ДХМ (2 мл) і очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК ресуспендували в ДХМ і пропускали через смолу PI-HCO3 для елюювання вільної основи продукту. Органічні елюенти випаровували при зниженому тиску і перекристалізовували, використовуючи ДХМ/суміш ізомерів гексану з отриманням вказаної в заголовку сполуки (226 мг, вихід 76%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001073] Інтермедіат P76



[001074] 1-(5-(3-Ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

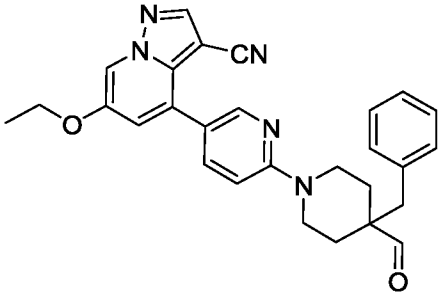
[001075] Стадія 1: Отримання метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-карбоксилату. У розчин 6-етокси -4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 616,0 мг, 2,182 ммоль) в ДМСО (8,7 мл) додавали метил 4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-карбоксилат (1058 мг, 4,364 ммоль) і DIEA (0,7602 мл, 4,364 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 75°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-95% ацетону в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (818,0 мг, 1,621 ммоль, вихід 74%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[001076] Стадія 2: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-

4-(гідроксиметил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду. У розчин метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-карбоксилату (818,0 мг, 1,621 ммоль) в MeOH (16 мл) додавали борогідрид натрію (98%, 1532 мг, 40,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (762 мг, 1,599 ммоль, вихід 99%) достатньої чистоти для стадії 3. МС (apci) m/z = 477,3 (M+H).

[001077] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду. У розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (762, 0 мг, 1,599 ммоль) в ДХМ (16 мл) додавали 3-оксо-1-5-бензо[d][1,2]іодаоксол-1,1,1(3H)-триілтриацетат (813,8 мг, 1,919 ммоль), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Неочищену реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (5-95% EtOAc в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (555,2 мг, 1,170 ммоль, вихід 73,17%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001078] Інтермедіат P77

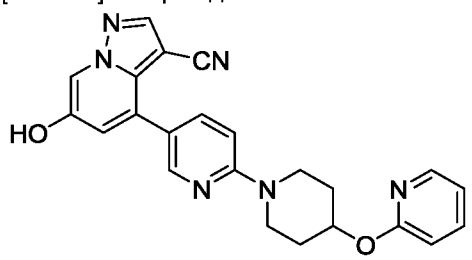


[001079] 4-(6-(4-Бензил-4-формілпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001080] Стадія 1: Отримання 4-(6-(4-бензил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 100,5 мг, 0,3560 ммоль) в ДМСО (3 мл) додавали гідрохлорид (4-бензилпіперидин-4-іл)метанолу (151,5 мг, 0,6267 ммоль) і карбонат цезію (812,0 мг, 2,492 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і послідовно промивали водою і насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$. Водні фракції екстрагували ДХМ і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (118,2 мг 0,2528 ммоль, вихід 71,00%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 468,2 (M+H).

[001081] Стадія 2: Отримання 4-(6-(4-бензил-4-формілпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 4-(6-(4-бензил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (51,3 мг, 0,110 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали 3-оксо-1б15бензо[d][1,2]іодаоксол-1,1,1 (3H)-триілтриацетат (93,1 мг, 0,219 ммоль) . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш виливали в насичений $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (46,7 мг, 0,100 ммоль, вихід 91,4%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 466,3 (M+H).

[001082] Інтермедіат P78



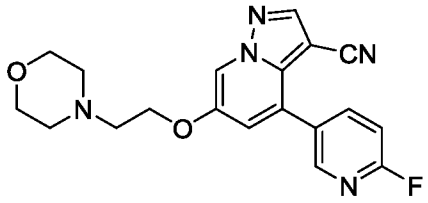
[001083] 6-Гідрокси-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-

а]піридин-3-карбонітрил

[001084] Стадія 1: Одержання 2-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. В розчин пінаколового естеру 2-хлорпіридин-5-боронової кислоти (1,18 г, 4,93 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) додавали DIEA (4,29 мл, 24,6 ммоль) і дигідрохлорид 2-(піперидин-4 -ілокси)піридин (1,55 г, 6,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 72 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням указаної в заголовку сполуки (1,19 г, 3,12 ммоль, вихід 63,3%) достатньої чистоти для стадії 2.

[001085] Стадія 2: Отримання 6-гідрокси-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1, 800,5 мг, 3,363 ммоль) в суміші 4: 1 діоксан: вода (30 мл) додавали 2-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (1410,406 мг, 3,699 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (388,6035 мг, 0,3363 ммоль) і водний розчин карбонату калію (1394,277 мг, 10,088 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і перемішували при 90°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду і pH доводили до pH 7 за допомогою 4 н. HCl. Суміш екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4: 1, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-95% ацетон в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (475,3 мг, 1,152 ммоль, вихід 34,3%). МС (apci) m/z = 413,2 (M+H).

[001086] Інтермедіат P79

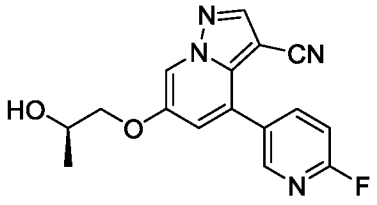


[001087] 4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001088] Стадія 1: Отримання 4-бромо-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1, 1000 мг, 4,201 ммоль) в DMA (21,005 л) додавали карбонат калію (1 742 мг, 12,60 ммоль) і 4-(2-хлоретил)морфолін (1,132 мл, 8,402 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 72 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насиченим розчин $NaCl_{(водн.)}$. Отриманий осад відокремлювали фільтруванням, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1475 мг, 4,200 ммоль, вихід 99%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 351 (M +).

[001089] Стадія 2: Отримання 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 4-бромо-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (0,83 г, 1,394 ммоль) в 1,4-діоксані (1000 мл) додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (373,2181 мг, 1,673 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (32,22577 мг, 0,0279 ммоль) і водний розчин карбонат калію (2,092 мл, 4,183 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і перемішували при 90°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли МТБЕ і промивали 1 н. NaOH. Водні фракції екстрагували МТБЕ, потім доводили до pH 4 за допомогою 4 н. HCl. Додавали насичений $NaCl_{(водн.)}$ і водну суміш екстрагували 4: 1 ДХМ/ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,341 мг, 0,928 ммоль, вихід 66,6%). МС (apci) m/z = 368,1 (M+H).

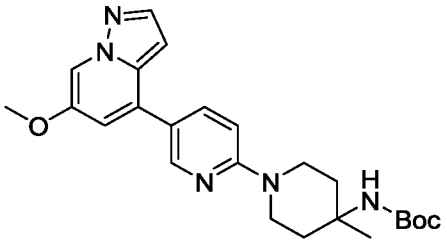
[001090] Інтермедіат P80



[001091] (R)-4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001092] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P66, 0,2027 г, 0,78935 ммоль) в ТГФ (3,16 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (2М, 0,40257 мл, 0,80514 ммоль) по краплям. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого додавали (R)-2-метилоксиран (0,33181 мл, 4,7361 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища pH доводили до pH 5 додаванням 10% водного розчину лимонної кислоти. Суміш екстрагували EtOAc, потім об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші гексанів як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,084 г, 0,26897 ммоль, вихід 34,074%). МС (apci) m/z = 313,1 (M+H).

[001093] Інтермедіат P81

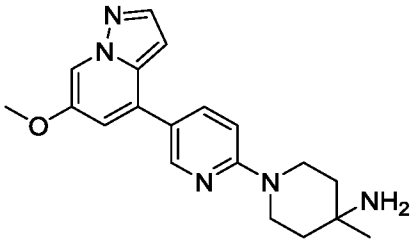


[001094] трет-Бутил (1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[001095] Стадія 1: Отримання 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину. У розчин 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (5,122 г, 22,56 ммоль) в 1,4-діоксані (45,12 мл) додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (6,038 г, 27,07 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (1,043 г, 0,9023 ммоль) і водний розчин карбонату натрію (2М, 23,69) мл, 47,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду і перемішували протягом 4 годин. Отриманий осад виділяли фільтруванням при зниженому тиску, потім розчиняли в MTBE і перемішували ще 30 хвилин. Осад відокремлювали фільтруванням при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (4,616 г, 18,98 ммоль, вихід 84,13%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 244,1 (M+H).

[001096] Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. У розчин 4-(6 флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (2,25 г, 9,25 ммоль) в ДМСО (18,5 мл) додавали трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбонат (2,97 г, 13,9 ммоль) і DIEA (4,83 мл, 27,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші гексанів як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (3,8 г, 8,68 ммоль, вихід 93,9%). МС (apci) m/z = 438,3 (M+H).

[001097] Інтермедіат P82

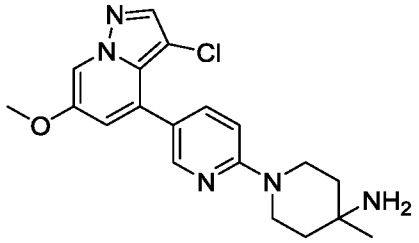


[001098] 1-(5-(6-Метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-амін

[001099] У розчин трет-бутил (1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P81, 0,500 г, 1,14 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали ТФК (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розбавляли EtOAc і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над

безводним $Na_2SO_{4(тв.)}$ і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,38 г, 1,13 ммоль, вихід 98,5%). МС (apci) m/z = 338,2 (M+H).

[001100] Інтермедіат P83

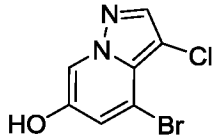


[001101] 1-(5-(3-Хлор-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-амін

[001102] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-хлор-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. У розчин трет-бутил (1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P81, 0,800 г, 1,83 ммоль) в ДХМ (12,2 мл) додавали NCS (0,293 г, 2,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,765 г, 1,62 ммоль, вихід 88,6%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[001103] Стадія 2: Одержання 1-(5-(3-хлор-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-хлор-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (0,765 г, 1,62 ммоль) в ДХМ (12 мл) додавали ТФК (12 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,548 г, 1,47 ммоль, вихід 90,9%). МС (apci) m/z = 372,2 (M+H).

[001104] Інтермедіат P84



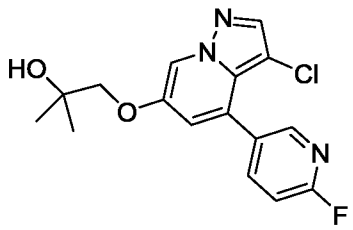
[001105] 4-Бромо-3-хлоропірразоло[1,5-a]піридин-6-ол

[001106] Стадія 1: Отримання 4-бромо-3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину. У розчин 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (15 г, 66,06 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали NCS (8,821 г, 66,06 ммоль). Реакційну суміш обробляли ультразвуком протягом 5 хвилин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли Et_2O, в якому її перемішували протягом 10 хвилин, потім обробляли ультразвуком протягом 2 хвилин. Твердий осад виділяли фільтруванням при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (18,69 г, 71,47 ммоль, вихід 108,2%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 263,1 (M+H).

[001107] Стадія 2: Отримання 4-бромо-3-хлоропіразоло[1,5-a]піридин-6-олу. Через розчин 4-бромо-3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (7,59 г, 29,0 ммоль) в DCE (290 мл) продували N_2 і обробляли трихлоридом алюмінію (11,6 г, 87,1 ммоль) протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 76°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища в реакційну суміш додавали DMA, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді і охолоджували на льоду протягом 30 хвилин. Отриманий осад виділяли фільтруванням при зниженому тиску, потім розчиняли в DMA. Розчин фільтрували через шар силікагелю з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді розчину в DMA (передбачуваний кількісний вихід, 7,00 г, 28,3 ммоль).

[001108] Інтермедіат P85

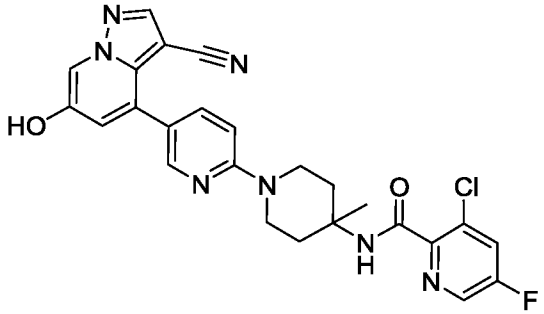
[001109] 1-((3-Хлоро-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-ол



[001110] Стадія 1: Отримання 1-((4-бромо-3-хлоропіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-олу. У розчин 4-бромо-3-хлоропіразоло[1,5-a]піридин-6-олу (інтермедіат P84, 4,2 г, 17,0 ммоль) в DMA (300 мл) додавали карбонат калію (23,5 г, 170 ммоль) і 2,2-диметилоксиран (14,9 мл, 169,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 2 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш гасили 1: 1 насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$/водою. Розчин екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,62 г, 5,74 ммоль, вихід 33,8%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 321,0 (M+H).

[001111] Стадія 2: Отримання 1-((3-хлор-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-олу. У розчин 1-((4-бромо-3-хлоропіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-олу (1,44 г, 4,51 ммоль) в 1,4-діоксані додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (1,51 г, 6,76 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,260 г, 0,225 ммоль) і водний розчин карбонату натрію (2M, 50 мл, 100 ммоль). Реакційну суміш продували N_2 і перемішували при 90°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду. Суміш екстрагували МТБЕ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,37 г, 1,10 ммоль, вихід 24,5%). МС (apci) m/z = 336,1 (M+H).

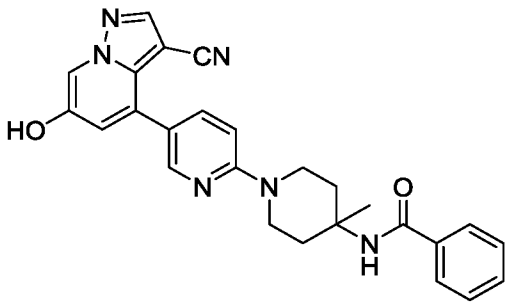
[001112] Інтермедіат P86



[001113] 3-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід

[001114] У розчин дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P67, 0,253 г, 0,600 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали 3-хлоро-5-флуоропіколінову кислоту (0,232 г, 1,32 ммоль), HATU (0,502 г, 1,32 ммоль) і DIEA (0,524 мл, 3,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водним розчином лимонної кислоти (pH доводили до 5). Водну суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в суміші ТГФ і 2M NaOH і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш розбавляли ДХМ, промивали водним розчином лимонної кислоти (доводили до pH 5) і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,325 мг, 0,578 ммоль, вихід 96,3%). МС (apci) m/z = 506,2 (M+H).

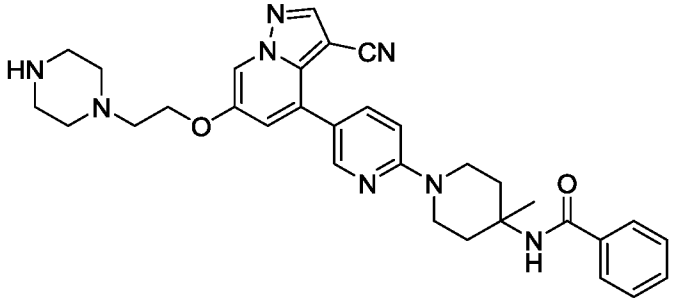
[001115] Інтермедіат P87



[001116] N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

[001117] У розчин дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P67, 255,4 мг, 0,606 ммоль) в ДХМ (6 мл) додавали бензойну кислоту (185,072 мг, 1,51545 ммоль), HATU (576,228 мг, 1,515 ммоль) і DIEA (1,056 мл, 6,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ТГФ і додавали 2М $KOH_{(водн.)}$. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім доводили pH до pH 4 додаванням 2 М HCl. Суміш розбавляли водою і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (172,5 мг, 0,381 ммоль, вихід 62,9%). МС (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[001118] Інтермедіат P88



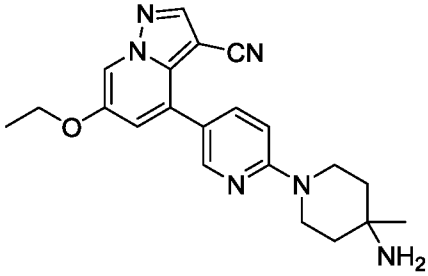
[001119] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

[001120] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-(2-((4-(6-(4-бензамідів-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6 іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату. У розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (інтермедіат P87, 157,2 мг, 0,3474 ммоль) в DMA (3,5 мл) додавали трет-бутил 4-(2-хлороетил)тетрагідро-1(2H)-піразинкарбоксилат (172,8 мг, 0,6948 ммоль) і карбонат цезію (565,9 мг, 1,737) ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 231 мг, 0,3474 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 665,4 (M+H).

[001121] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 -метилпіперидин-4-іл)-бензаміду. У розчин трет-бутил 4-(2-((4-(6-(4-бензамід-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6 іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату в ДХМ (1,75 мл) додавали ТФК (1,75 мл, 22,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді (+ 0,1% ТФК) як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, промивали насиченим $NaHCO_{3\ (водн.)}$ і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки

(111,8 мг, 0,1980 ммоль, вихід 56,99% на двох стадіях). МС (apci) m/z = 565,3 (M+H).

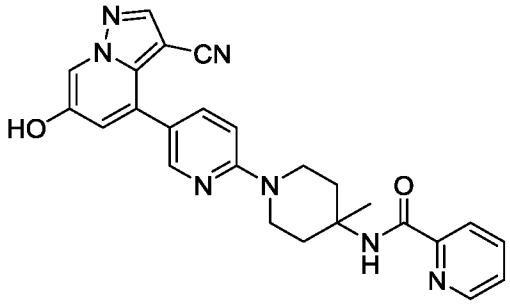
[001122] Інтермедіат P89



[001123] 4-(6-(4-Аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001124] У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 469, 100 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Неочищену реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (5-50% [MeOH + 2% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (20 мг, 0,0531 ммоль, вихід 25,3%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

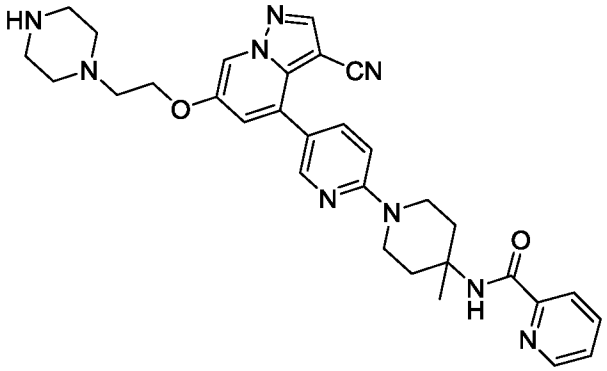
[001125] Інтермедіат P90



[001126] N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипірразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[001127] У розчин дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P67, 1,38 г, 3,2754 ммоль) в ДХМ (6,5507 мл) додавали 2-піколінову кислоту (1,0081 г, 8,1884 ммоль), HATU (3,1135 г, 8,1884 ммоль) і DIEA (5,7207 мл, 32754 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в суміші ТГФ і 2М водному КОН і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. pH суміші доводили до pH 4 додаванням 1 М HCl і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (737 мг, 1,6251 ммоль, вихід 49,616%). МС (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[001128] Інтермедіат P91



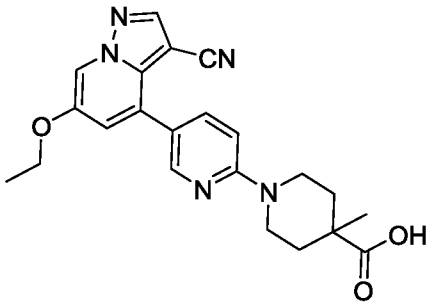
[001129] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-

іл)-4- метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[001130] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-(2-((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату. У розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл) піколінаміду (інтермедіат Р90, 120 мг, 0,265 ммоль) в DMA (2,646 мл) додавали трет-бутил 4-(2-хлоретил)тетрагідро-1 (2Н)-піразинкарбоксилат (65,8 мг, 0,265 ммоль) і карбонат цезію (431 мг, 1, 32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°С протягом 48 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (176 мг, 0,264 ммоль, вихід 99.9%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 666,4 (М+Н).

[001131] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 -метилпіперидин-4-іл) піколінаміду. У розчин трет-бутил 4-(2-((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату (176 мг, 0,264 ммоль) в ДХМ (2,643 мл) додавали ТФК (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою і насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 150 мг, 0,264 ммоль). МС (apci) m/z = 566,4 (М+Н).

[001132] Інтермедіат Р92

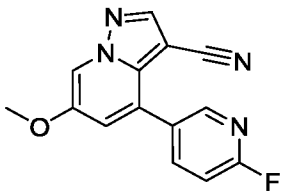


[001133] 1-(5-(3-Ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота

[001134] Стадія 1: Отримання метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбоксилату. У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 0,9974 г, 3,533 ммоль) в DMA (14,13 мл) додавали метил 4-метилпіперидин-4-карбоксилат (1,666 г, 10,6 ммоль) і TEA (2,396 мл, 17,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою, і насиченим розчином хлориду натрію. Водні фракції екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли в EtOAc і послідовно промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (436,4 мг, 1,040 ммоль, 29,44%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 420,2 (М+Н).

[001135] Стадія 2: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти. У розчин метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбоксилату (776,5 мг, 1,851 ммоль) в 1: 1 ТГФ / МеОН (37 мл) додавали КОН (водн. 2М) (3,7 мл, 7,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 80 годин реакційну суміш розбавляли 1 н. NaOH і послідовно промивали МТВЕ і ДХМ. Після поділу фаз водний шар підкисляли до близько pH 5 і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (470,4 мг, 1,160 ммоль, вихід 62,68%). МС (apci) m/z = 406,2 (М+Н).

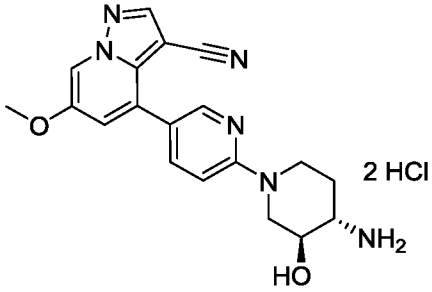
[001136] Інтермедіат Р93



[001137] 4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001138] У посудині під тиском, через суміш 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1, стадія 6; 1,1854 г, 4,7026 ммоль), 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (1,2587 г, 5,6432 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1087 г, 0,094 ммоль) і 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (15 мл, 30 ммоль) в діоксані (15 мл) продували $N_{2(г)}$. Посудину герметизували, і продуту суміш перемішували протягом 4 днів при 60°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою, і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-25% MeOH у ДХМ), з отриманням вказаної в заголовку сполуки (734,6 мг, вихід 58%). МС (apci), m/z = 269,1 (M+H).

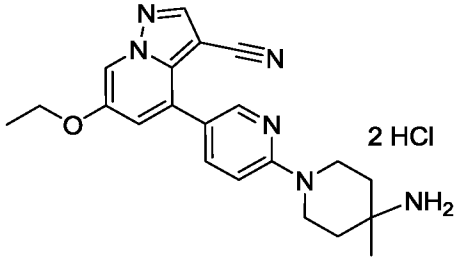
[001139] Інтермедіат P94



[001140] Дигідрохлорид 4-(6-((3S, 4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001141] У розчин трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (приклад 514, 274,5 мг, 0,5909 ммоль) в діоксані (3 мл) додавали 37% HCl (97 мкл, 1,18 ммоль), потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (258 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 365,2 (M+H).

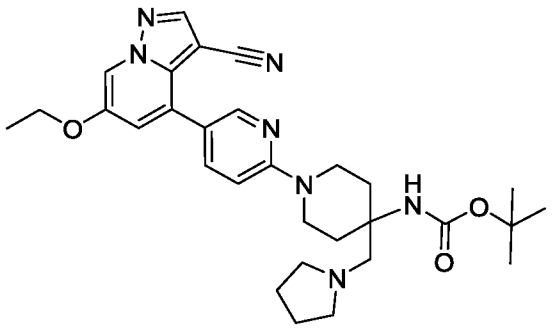
[001142] Інтермедіат P95



[001143] Дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001144] У перемішуємий, при температурі навколишнього середовища, розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (приклад 469, 807 мг, 1,69 ммоль) в MeOH (3387 мкл) по краплях додавали 12 М $HCl_{(водн.)}$ (1,41 мл, 16,9 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману густу суспензію розбавляли MeOH (приб. 1 мл) і фільтрували при зниженому тиску. Тверді речовини промивали MeOH (3 × 1 мл) і MTBE (3 × 10 мл), потім сушили при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (690 мг, вихід 91%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

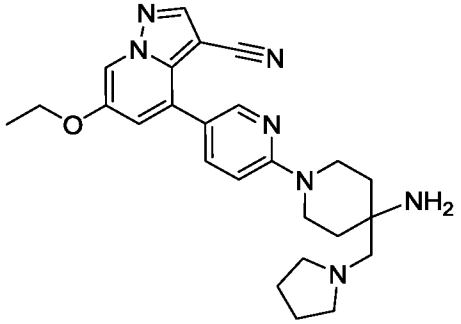
[001145] Інтермедіат P96



[001146] Трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піролідин-1-ілметил)піперидин-4-іл)карбамат

[001147] Трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамат (інтермедіат P71, 100 мг, 0,2038 ммоль) додавали в розчин піролідину (681 мкл, 0,82 ммоль) і TEA (142 мкл, 1,0 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) і суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Потім додавали $NaBH(AcO)_3$ (86,4 мг, 0,41 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 2,5 годин при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN: вода з 0,1% ТФК). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4: 1, потім послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи чисту вказану в заголовку сполуку (40 мг, 36% вихід). МС (apci) m/z = 546,3 (M+H).

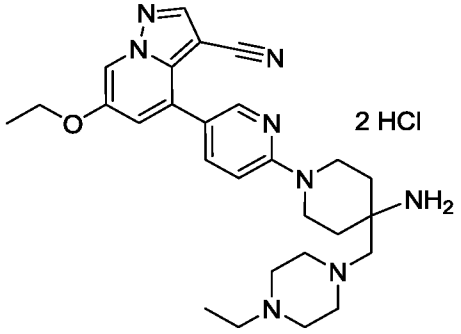
[001148] Інтермедіат P97



[001149] 4-(6-(4-Аміно-4-(піролідин-1-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001150] Розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піролідин-1-ілметил)піперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P96; 40 мг, 0,073 ммоль) в DCE (4,7 мкл) і ТФК (5,6 мкл, 0,073 ммоль) перемішували протягом 90 хвилин при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1, потім послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи чисту вказану в заголовку сполуку (30 мг, вихід 92%). МС (apci) m/z = 446,3 (M+H).

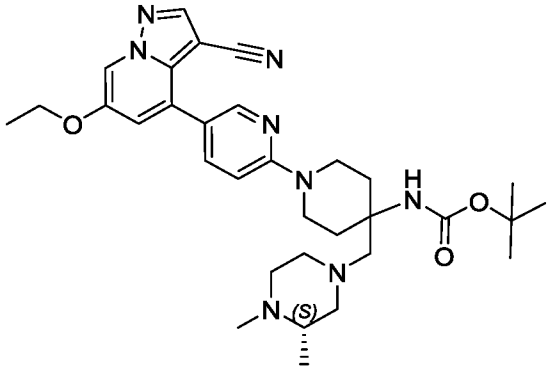
[001151] Інтермедіат P98



[001152] Дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрила

[001153] У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамату (приклад 379, 171,2 мг, 0,2908 ммоль) в діоксані (5,0 мл) додавали 12 М HCl (водн.) (23,88 мкл, 0,2908 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 45 хв при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували суміш при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (205,5 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

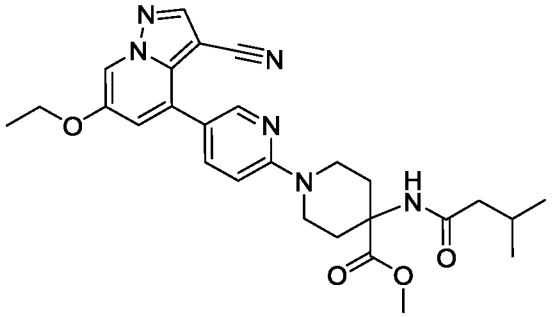
[001154] Інтермедіат P99



[001155] трет-Бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,4-диметилпіперазин -1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамінова кислота

[001156] Розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P71, 278 мг, 0,567 ммоль) і (S)-1,2-диметилпіперазину (інтермедіат P93; 270 мг, 2,36 ммоль) в DCE (5 мл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища перед додаванням $NaBH(AcO)_3$ (480,4 мг, 2,267 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 і послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x) і водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (з використанням 0-15% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (133 мг, вихід 40%). МС (apci) m/z = 589,3 (M+H).

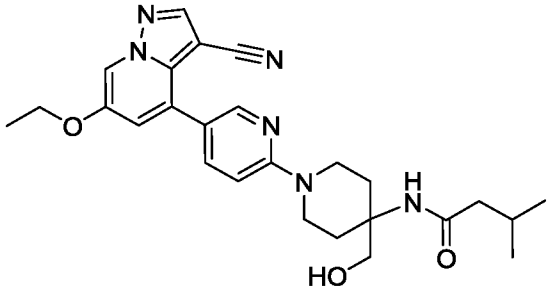
[001157] Інтермедіат P100



[001158] Метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(3-метилбутанамідо)піперидин-4-карбоксилат

[001159] У розчин метил 4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (стадія 1, інтермедіат P70, 500 мг, 1,19 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали DIEA (415,4 мкл, 2,378 ммоль), потім перемішували протягом 10 хвилин при 0°C. До холодного розчину додавали по краплях ізовалерилхлорид (174 мкл, 1,43 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год при 0°C. Суміш розбавляли сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 і екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Після зворотної екстракції водних екстрактів за допомогою ДХМ всі органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи чисту вказану в заголовку сполуку (943,9 мг, вихід 79%). МС (apci) m/z = 505,2 (M+H).

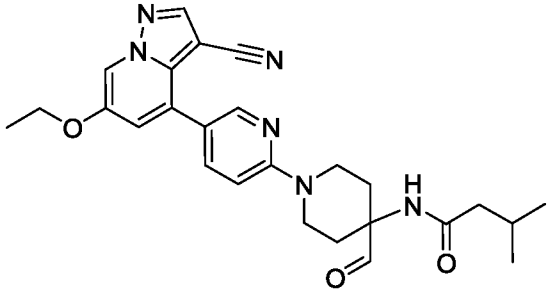
[001160] Інтермедіат P101



[001161] N-(1-(5-(3-Ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[001162] Розчин метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(3-метилбутанамідо)піперидин-4-карбоксилату (інтермедіат P93 ; 476,3 мг, 0,9439 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемішували протягом 20 хвилин при 0°C. До холодного розчину додавали $LiBH_4$ (82,24 мг, 3,776 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і екстрагували насиченим водним розчином хлориду натрію (3x). Після зворотньої екстракції водних екстрактів EtOAc органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 40-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (95,7 мг, 21% вихід). МС (apci) m/z = 477,25 (M+H).

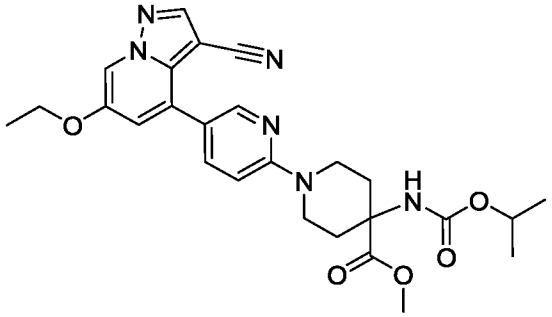
[001163] Інтермедіат P102



[001164] N-(1-(5-(3-Ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[001165] У розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанаміду (інтермедіат P101; 95,7 мг, 0,201 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали DMP (170 мг, 0,402 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Після зворотньої екстракції водних екстрактів за допомогою ДХМ органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 20-80% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (41,0 мг, вихід 43%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001166] Інтермедіат P103

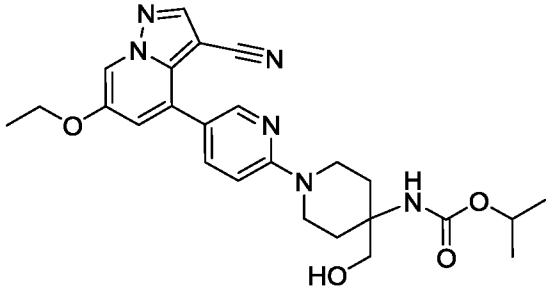


[001167] Метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-карбоксилат

[001168] У розчин метил 4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (стадія 1, інтермедіат P70, 334,8 мг, 0,7962 ммоль) в ДХМ (51,23 мл) додавали DIEA (278,1 мкл, 1,592 ммоль), потім перемішували протягом 10 хвилин при 0°C.

У холодний розчин додавали по краплях ізопропілкарбонохлоридат (955,5 мкл, 0,9555 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 40 хв при 0°C, потім протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 30-70% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (323,5 мг, вихід 80%). МС (apci) m/z = 507,15 (M+H).

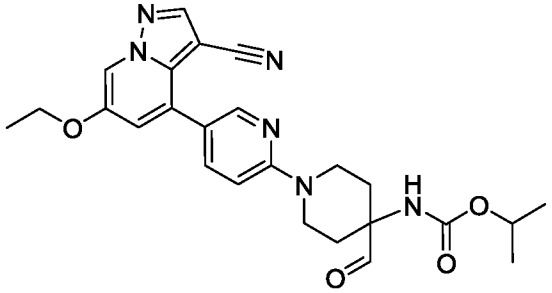
[001169] Інтермедіат P104



[001170] Ізопропіл (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамат

[001171] Розчин метил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-карбоксилату (інтермедіат P103; 323,5 мг, 0,6386 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемішували протягом 20 хвилин при 0°C. До холодного розчину додавали $LiBH_4$ (55,64 мг, 2,554 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ та екстрагували насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (171,7 мг, вихід 56%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

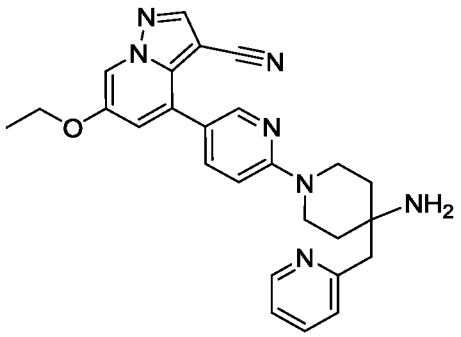
[001172] Інтермедіат P105



[001173] Ізопропіл (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамат

[001174] У розчин ізопропіл (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P104; 171 мг, 0,357 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали DMP (303,1 мг, 0,7147 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і послідовно екстрагували водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Після зворотньої екстракції водних екстрактів за допомогою ДХМ, органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 20-80% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (167,4 мг, вихід 98%). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

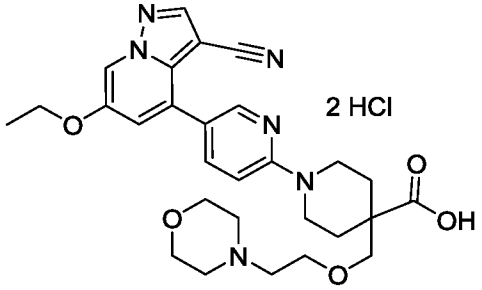
[001175] Інтермедіат P106



[001176] 4-(6-(4-Аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001177] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетату) 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-аміну (інтермедіат R41; 287,5 мг, 0,6856 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P6, 176 мг, 0,624 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (431 мг, 3,12 ммоль) і перемішували протягом ночі при 70°С. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15% MeOH в ДХМ), з отриманням вказаної в заголовку сполуки (73 мг, 26% вихід). МС (apci) m/z = 454 (M+H).

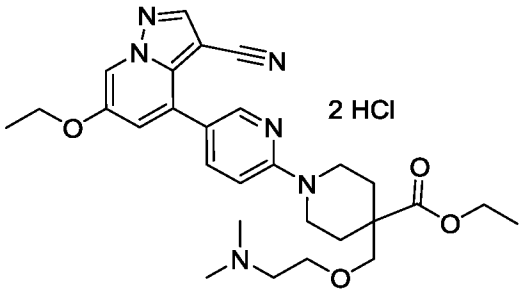
[001178] Інтермедіат P107



[001179] Дигідрохлорид 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4-карбонової кислоти

[001180] У розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбонової кислоти (інтермедіат P156; 30 мг, 0,071 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали NaH (60 мас.% у мінеральному маслі; 8,5 мг, 0,21 ммоль). Суспензію перемішували протягом 5 хвилин при 50°С, потім додавали 4-(2-хлоретил)морфолін (32 мг, 0,21 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 15 год при 50°С, потім додавали додаткову кількість NaH (2 еквіваленти) і 4-(2-хлоретил)морфоліну (3 еквіваленти). Суміш перемішували протягом 4 год при 70°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш випаровували при зниженому тиску і розбавляли MeOH (2 мл). У метаноловмісну суміш додавали 2 М $NaOH_{(водн.)}$ (2 мл) і перемішували протягом 15 годин при 50°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ацетонітрил / вода). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, випаровували при зниженому тиску, і потім до них додавали 4 М HCl в діоксані. Суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (25 мг, вихід 58%). МС (apci) m/z = 535,2 (M+H).

[001181] Інтермедіат P108

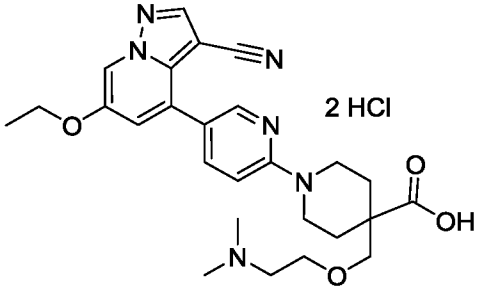


[001182] Дигідрохлорид етил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-

4-((2-(диметиламіно)етокси)метил)піперидин- 4-карбоксилату

[001183] У розчин етил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбоксилату (приклад 701; 30 мг, 0,067 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали NaH (60% мас. в мінеральному маслі; 21 мг, 0,53 ммоль). Суспензію перемішували протягом 5 хв при 50°C, потім додавали гідрохлорид 2-хлор-N, N-диметилетан-1-аміну (38 мг, 0,27 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім протягом 15 годин при 50°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічні екстракти очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN: вода з 0,1% ТФК). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, пропускали через основну смолу (Stratospheres PI-HCO3), промиваючи 1 M $HCl_{(водн.)}$, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (6 мг, 17% вихід). МС (apci) m/z = 521,3 (M+H).

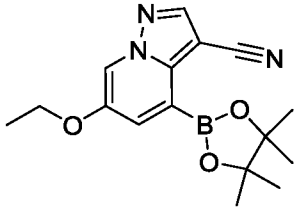
[001184] Інтермедіат P109



[001185] Дигідрохлорид 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-(диметиламіно)етокси)метил)піперидин-4 -карбонової кислоти

[001186] Суміш дігідрохлориду етил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-(диметиламіно)етокси)метил)піперидин-4-карбоксилату (8 мг, 0,02 ммоль), 2 M $NaOH_{(водн.)}$ (1 мл) і EtOH (1 мл) перемішували протягом 60 годин при температурі навколишнього середовища. Після концентрування суміші при зниженому тиску залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN: вода з 0,1% ТФК). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, випаровували при зниженому тиску, і потім до них додавали 4 M HCl в діоксані. Суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4 мг, вихід 53%). МС (apci) m/z = 493,4 (M+H).

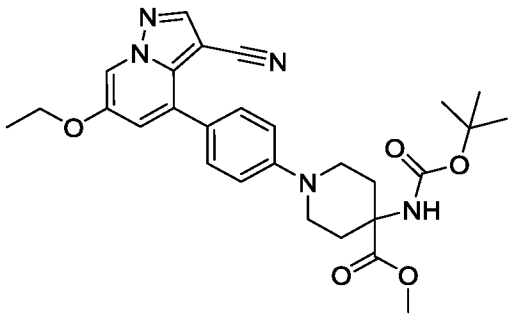
[001187] Інтермедіат P110



[001188] 6-Етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001189] У посудині під тиском в розчин 4-бромо-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P5, 1,37 г, 5,15 ммоль) в діоксані (52 мл) додавали біс(пінаколато)диборон (3,92 г, 15,4 ммоль), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,420 г, 0,515 ммоль) і KOAc (1,52 г, 15,4 ммоль), потім продували $Ar_{(г)}$. Посудину герметично закривали і суміш перемішували протягом 16 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою (2x) і і насиченим водним розчином хлориду натрію (1x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 5-75% гексан-EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,31 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 314,2 (M+H).

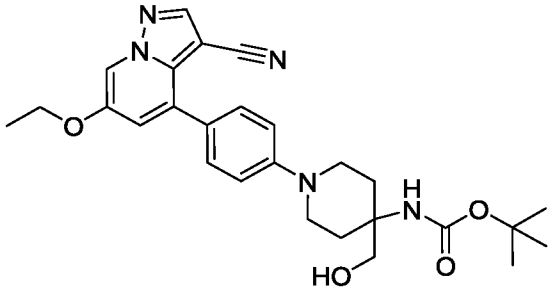
[001190] Інтермедіат P111



[001191] Метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)феніл)піперидин-4-карбоксилат

[001192] У посудині під тиском додавали розчин метил 1-(4-бромофеніл)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-карбоксилату (інтермедіат R43; 377,4 мг, 0,9131 ммоль) в діоксані (77 мл) до 6-етокси-4(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P110; 314,5 мг, 1,004 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (105,5 мг, 0,09131 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (378,6 мг, 2,739 ммоль), потім продували $Ar_{(г)}$. Посудину герметично закривали і суміш перемішували протягом 16 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою (2x) і і насиченим водним розчином хлориду натрію (1x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 5-95% EtOAc в суміші гексанів як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (173,0 мг, вихід 36%). МС (apci) m/z = 520,3 (M+H).

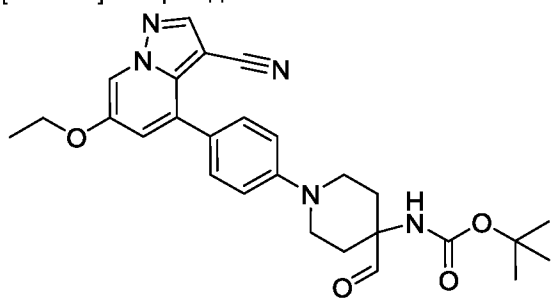
[001193] Інтермедіат P112



[001194] трет-Бутил (1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)феніл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамат

[001195] Розчин метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)феніл)піперидин-4-карбоксилату (інтермедіат P111; 173,0 мг, 0,3329 ммоль) в ТГФ (3,3 мл) перемішували при 0°C, потім додавали $LiBH_4$ (36,26 мг, 1,665 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли 10% -ним розчином лимонної кислоти і екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні екстракти промивали послідовно водою (1x) і насиченим розчином хлориду натрію (1x), сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 5-95% гексан-ацетон як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (64 мг, вихід 39%). МС (apci) m/z = 492,3 (M+H).

[001196] Інтермедіат P113

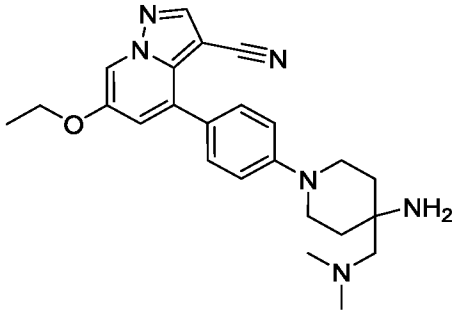


[001197] трет-Бутил (1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)феніл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамат

[001198] У розчин трет-бутил (1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)феніл)-4-

(гідроксиметил)піперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P112 ; 64,0 мг, 0,130 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) додавали DMP (66,3 мг, 0,156 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 5-95% EtOAc в суміші гексанів як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (41,8 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 490,3 (M+H).

[001199] Інтермедіат P114

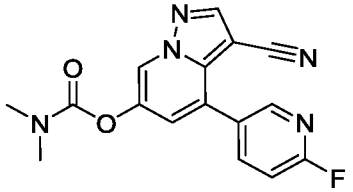


[001200] 4-(4-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)феніл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001201] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)феніл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамату. У розчин гідрохлориду диметиламіну (34,8 мг, 0,427 ммоль) в ДХМ (1,7 мл) додавали TEA (59,5 мкл, 0,427 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, потім додавали трет-бутил (1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)феніл)-4-формілпіперидин- 4-іл)карбамат (інтермедіат P113; 41,8 мг, 0,0854 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, потім додавали $NaBH(AcO)_3$ (90,5 мг, 0,427 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год при кімнатній температурі. Суміш розбавляли сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 і промивали водою. Органічні екстракти промивали послідовно водою (1x) і насиченим водним розчином хлориду натрію (1x), сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку, яку переносили безпосередньо на стадію 2 (0,0854 ммоль, припускають кількісний вихід). МС (apci) m/z = 519,3 (M+H).

[001202] Стадія 2: Отримання 4-(4-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)феніл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. Розчин неочищеного трет-бутил (1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)феніл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамату (Стадія 1, 0,0854 ммоль) в 1: 1 ДХМ: ТФК (2,0 мл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища перед тим як випарувати при зниженому тиску. Неочищений залишок суспендованих в суміші сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 і екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (35,7 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 419,3 (M+H).

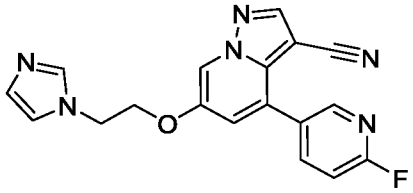
[001203] Інтермедіат P115



[001204] 3-Ціано-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл диметилкарбамат

[001205] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P66, 145,9 мг, 0,5739 ммоль) і DIEA (200,5 мкл, 1,148 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали хлорид диметилкарбаміну (92,57 мг, 0,8609 ммоль), потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш промивали водою. Органічні екстракти відокремлювали і очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 20-80% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (158,4 мг, вихід 85%). МС (apci) m/z = 326,1 (M+H).

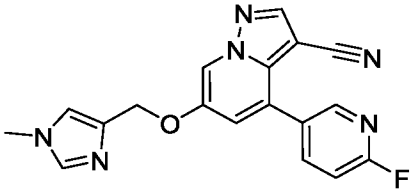
[001206] Інтермедіат P116



[001207] 6-(2-(1H-Імідазол-1-іл)етокси)-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001208] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р66, 100,3 мг, 0,3945 ммоль), 1-(2-хлоретил)-1Н гідрохлорид імідазолу (197,7 мг, 1,184 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (1,285 г, 3,945 ммоль) в DMA (2,0 мл) перемішували протягом ночі при 60°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і послідовно промивали ДХМ (4х) і сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-25% ДХМ/МеОН з 1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (158,4 мг, вихід 85%). МС (apci) m/z = 349,10 (M+H).

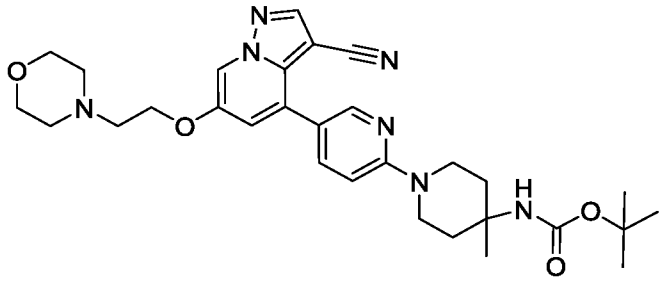
[001209] Інтермедіат Р117



[001210] 4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-((1-метил-1Н-імідазол-4-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001211] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р66, 103,6 мг, 0,4075 ммоль), гідрохлориду 4-(хлорметил)-1-метил-1Н-імідазолу (199,7 мг, 1,196 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (1,328 г, 4,075 ммоль) в ДМА (2,0 мл) перемішували протягом 1 дня при 60°С, потім протягом ще 1 дня при 110°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш підкисляли 2 М $HCl_{(водн.)}$ і очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі С18 (використовуючи 0-70% води/ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, частково випаровували при зниженому тиску для видалення ACN, потім розподіляли між насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1. Двофазну суміш екстрагували додатково сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 (3-х). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (26,0 мг, вихід 18%). МС (apci) m/z = 349,10 (M+H).

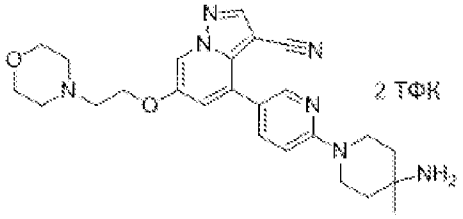
[001212] Інтермедіат Р118



[001213] трет-Бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбонат

[001214] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р79, 485 мг, 1,32 ммоль) в ДМСО (2,64 мл) додавали трет-бутил-4-метилпіперидин-4-ілкарбамат (396 мг, 1,85 ммоль), DIEA (690 мкл, 3,96 ммоль) і перемішували протягом ночі при 90°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду (200 мл) і підкисляли до pH 5 за допомогою 10% лимонної кислоти. Після перемішування протягом 15 хв при температурі навколишнього середовища водну суспензію фільтрували при зниженому тиску. Тверді речовини очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-95%: 10% МеОН у ДХМ з 1% NH_4OH/ДХМ) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (390 мг, вихід 53%). МС (apci) m/z = 562,3 (M+H).

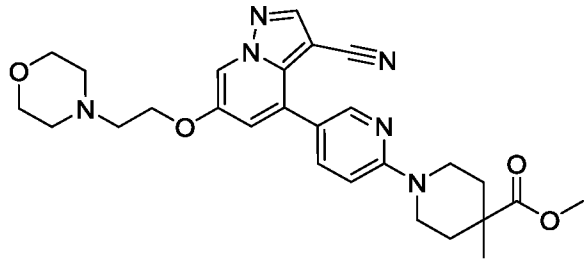
[001215] Інтермедіат P119



[001216] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001217] У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)карбамату (інтермедіат P118; 390 мг, 0,694 ммоль) в ДХМ (3 мл) і додавали ТФК (1,0 мл). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (229,6 мг, вихід 48%). МС: m/z = 462,3 (M+H).

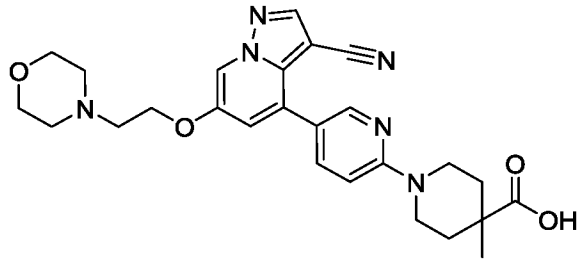
[001218] Інтермедіат P120



[001219] Метил 1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат

[001220] В розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P79, 305,6 мг, 0,8318 ммоль) в ДМФА (3,327 мл) додавали метил 4-метилпіперидин-4-карбоксилат (350,3 мкл, 2,495 ммоль) і ТЕА (564,2 мкл, 4,159 ммоль) перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою (3x) і і насиченим водним розчином хлориду натрію (1x). Після промивання водних екстрактів сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1, екстракти ДХМ: ізо-PrOH випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc, потім екстрагували водою (3x) і насиченим водним розчином хлориду натрію (1x) перед об'єднанням з вихідними екстрактами EtOAc. Об'єднані EtOAc екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 5-95% EtOAc в суміші гексанів як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (354 мг, вихід 84%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[001221] Інтермедіат P121

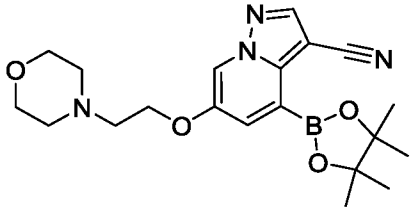


[001222] 1-(5-(3-Ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота

[001223] У розчин метил 1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбоксилату (інтермедіат P120; 354 мг, 0,702 ммоль) в суміші 1: 1 ТГФ: MeOH (3,0 мл) додавали 2,0 M KOH $_{(водн.)}$ (3,5 мл, 7,02 ммоль), потім перемішували протягом 64 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли водою, потім додавали 1,0 M $NaOH_{(водн.)}$, щоб довести pH суміші до pH 14. Суміш екстрагували сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 (3-x). Водні екстракти підкисляли (приблизно pH 4) додаванням 1,0 M $HCl_{(водн)}$, потім екстрагували сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 (3-x). Органічні

екстракти кислотної екстракції об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (298 мг, вихід 87%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

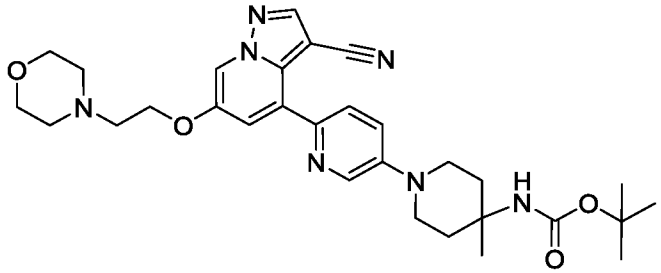
[001224] Інтермедіат P122



[001225] 6-(2-Морфоліноетокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001226] У посудині під тиском суміш 4-бромо-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P79, стадія 1, 426мг, 1,21ммоль), біс(пінаколато)диборону (3, 08 г, 12,1 ммоль), $PdCl_2(DPPF) \cdot CH_2Cl_2$ (89 мг, 0,121 ммоль) і КОАС (595мг, 6,06 ммоль) в діоксані (10 мл) продували $N_{2(г)}$ протягом 1 хв. Посудину герметизували, і суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ (15 мл) і фільтрували через шар целіту. Фільтрат випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/ацетон як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (185 мг, вихід 38%). МС (apci) m/z = 317 (M+H).

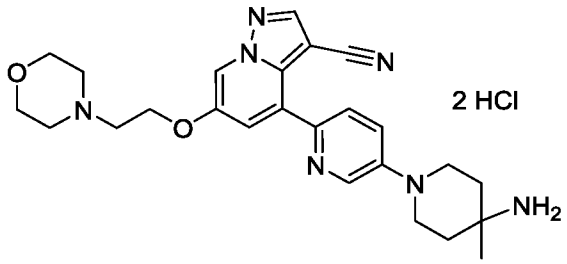
[001227] Інтермедіат P123



[001228] трет-Бутил (1-(6-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбонат

[001229] У посудині під тиском, в суспензію 6-(2-морфоліноетокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин- 3-карбонітрилу (інтермедіат P122; 24 мг, 0,061 ммоль) в суміші 3: 1 діоксан: вода (0,4 мл) додавали $Cs_2CO_{3(тв)}$ (60 мг, 0,18 ммоль) і трет-бутил (1 -(6-бромопіридин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (інтермедіат R45; 25 мг, 0,068 ммоль), потім продували $N_{2(г)}$ протягом 5 хвилин. В отриману суміш додавали X-phos (150,9 мг, 0,3165 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (144,9 мг, 0,1582 ммоль), потім продували $N_{2(г)}$. Після герметизації посудини реакційну суміш перемішували протягом 20 год при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища отриману суспензію розбавляли водою (25 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-90% ацетон/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (5,4 мг, 16% вихід). МС (apci) m/z = 562,3 (M+H).

[001230] Інтермедіат P124

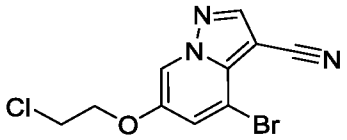


[001231] Дигідрохлорид 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001232] В розчин трет-бутил (1-(6-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-3-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)карбамату (інтермедіат P123; 5,0 мг, 0,0089 ммоль) в

ДХМ (500 мкл) додавали 5-6 н. HCl в ізо-PrOH (534 мкл, 2,67 ммоль) і перемішували протягом 30 хв при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску з Et_2O, і потім сушили у високому вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (4,8 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 462,3 (M+H).

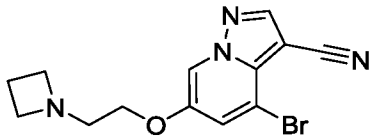
[001233] Інтермедіат P125



[001234] 4-Бромо-6-(2-хлороетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001235] У суміш 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1, 574 мг, 2,41 ммоль) в ДМФА (2,41 мл) послідовно додавали безводний $K_2CO_{3(тв)}$ (1,67 г, 12,1 ммоль) і 1-хлоро-2-йодетан (221 мкл, 2,41 ммоль), потім перемішували 48 год при температурі навколишнього середовища. Потім додавали додаткову кількість 1-хлоро-2-йодоетану (221 мкл, 2,41 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 60 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою. Отриману емульсію фільтрували і двофазний фільтрат відокремлювали. Після зворотньої екстракції водних екстрактів сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 (3-х) всі органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (331 мг, вихід 46%). ^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,84 (т, 2H).

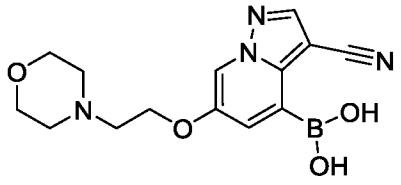
[001236] Інтермедіат P126



[001237] 6-(2-(Азетидин-1-іл)етокси)-4-бромопіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001238] У розчин 4-бромо-6-(2-хлоретокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P125; 77 мг, 0,256 ммоль) в ДМФА (256 мкл) послідовно додавали DIEA (447 мкл, 2, 56 ммоль) і азетидин (43,9 мг, 0,769 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і отриману суспензію фільтрували. Тверді речовини збирали і сушили у високому вакуумі, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (42 мг, вихід 51%). МС (apci) m/z = 321 (M+H).

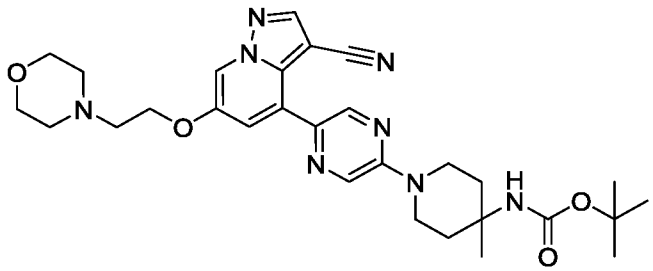
[001239] Інтермедіат P127



[001240] (3-Ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)боронова кислота

[001241] У посудині під тиском через суміш 4-бромо-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P79, стадія 1, 200 мг, 0,3360 ммоль), біс(пінаколато)диборона (1,446 г, 5,694 ммоль), $PdCl_2$ (DPPF) • CH_2Cl_2 (46,4 мг, 0,0570 ммоль) і КОАс (167,7 мг, 1,709 ммоль) в діоксані (3,36 мл) продували $Ar_{(г)}$ протягом 10 хв. Посудину герметизували, і суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і фільтрували через папір GF/F. Фільтрат випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-20% MeOH у ДХМ з 2% NH_4OH як градієнт елюента). Очищений залишок розчиняли в ДХМ (2 мл) і розтирали з Et_2O (5 мл). Отриману суспензію фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (60 мг, вихід 56%). МС (apci) m/z = 317,1 (M+H).

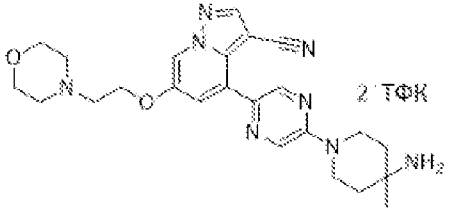
[001242] Інтермедіат P128



[001243] трет-Бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбонат

[001244] У трубці під тиском, в суміш (3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)боронової кислоти (інтермедіат P127; 215 мг, 0,680 ммоль), трет-бутил (1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R46; 37,6 мг, 0,0991 ммоль), X-phos (64,8 мг, 0,136 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (31,1 мг, 0,0340 ммоль) в діоксані (3,40 мл) додавали 2М $K_3PO_{4(водн.)}$ (1,02 мл, 2,04 ммоль). Через суміш продували Ar (г) протягом 10 хвилин, і потім посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і послідовно екстрагували водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc в суміші гексанів, і потім 0-10% MeOH в ДХМ з 0,1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (102 мг, вихід 27%). МС (apci) m/z = 563,3 (M+H).

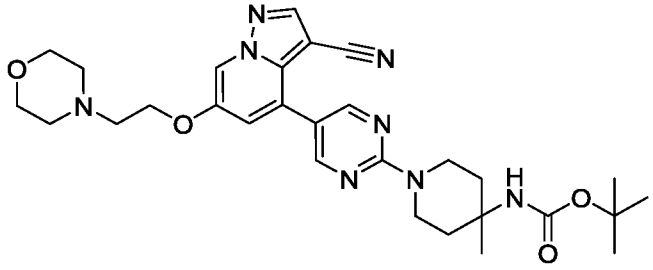
[001245] Інтермедіат P129



[001246] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001247] Розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P128; 102 мг, 0,181 ммоль) в ДХМ (1 мл) і ТФК (1,4 мл, 18,1 ммоль) перемішували протягом 2,5 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ДХМ, потім розтирали з Et_2O і випаровували при зниженому тиску (повторне розтирання 3x). Твердий залишок висушували у високому вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (125 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

[001248] Інтермедіат P130



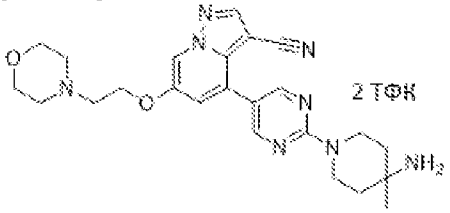
[001249] трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піримідин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[001250] Стадія 1: Отримання (2-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піримідин-5-іл)боронової кислоти. У посудину під тиском додавали трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (0,23 г, 1,1 ммоль), 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин (0,2 г, 0,89 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (0,62 г, 4,5 ммоль), діоксан (8,9 мл) і посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш безпосередньо використовували для наступної стадії, припускаючи кількісний вихід. МС (apci) m/z = 337,2

(M+H).

[001251] Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піримідин-2-іл)-4-метилпіперидина-4-іл)карбамату. У герметичній посудині в розчин (2-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піримідин-5-іл)боронової кислоти (300 мг, 0,892 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (617 мг, 4,46 ммоль) в діоксані (8,92 мл) додавали воду (0,892 мл), 4-бромо-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P79, стадія 1, 313 мг, 0,892 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (103 мг, 0,0892 ммоль), потім продували $Ar_{(г)}$. Після герметизації посудини реакційну суміш перемішували протягом 16 год при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-20% MeOH в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (243 мг, 36% вихід). МС (apci) m/z = 563,4 (M+H).

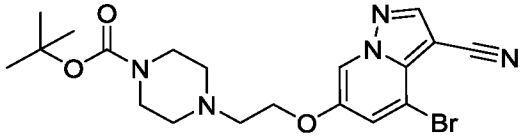
[001252] Інтермедіат P131



[001253] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) 4-(2-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піримідин-5-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу

[001254] Розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піримідин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)карбамату (інтермедіат P130; 91 мг, 0,147 ммоль в ДХМ (2 мл) і ТФК (2 мл, 26 ммоль) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім додавали додатково ТФК (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год при 40°C і 60 год при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску. Залишок сушили у високому вакуумі протягом 3 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (101,52 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

[001255] Інтермедіат P132

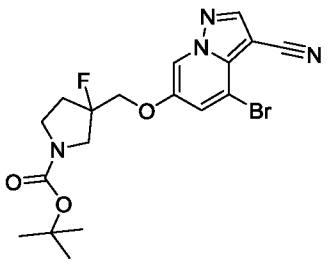
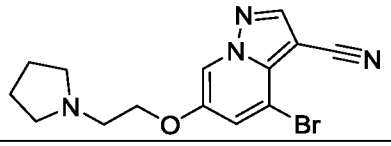
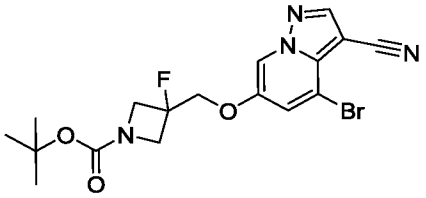
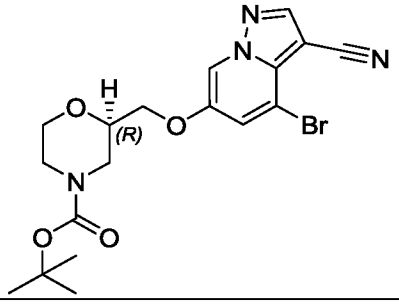
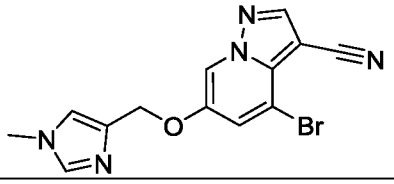
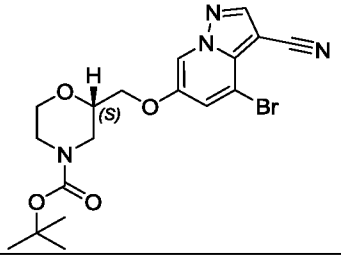
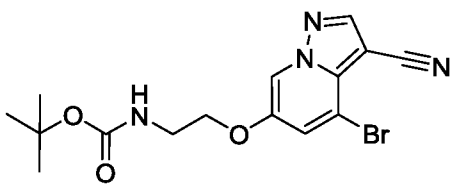


[001256] трет-Бутил 4-(2-((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси) етил)піперазин-1-карбоксилат

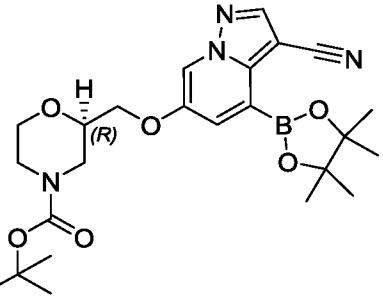
[001257] У суміш 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1, 200 мг, 0,840 ммоль) в DMA (4,20 мл) послідовно додавали $K_2CO_{3(тв)}$ (348 мг, 12, 1 ммоль) і трет-бутил-4-(2-бромометил)піперазин-1-карбоксилат (493 мг, 1,68 ммоль), потім перемішували протягом 3 год при 60°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію. Отриману суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою (5x). Тверді речовини збирали, розчиняли в ДХМ та випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (239 мг, вихід 63%). МС (apci) m/z = 452,0 (M+H).

[001258] Сполуки, представлені в таблиці bbb, були отримані з використанням методики, аналогічній тій, яка використовувалася для синтезу трет-бутил 4-(2-((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату (інтермедіат P132), замінюючи трет-бутил 4-(2-бромометил)піперазин-1-карбоксилат (1,0-2,0 еквіваленти) відповідним алкілгалогенідом (або алкілгалогенідной сіллю). Реакції проводилися при температурі 50-60°C, завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. У випадках зазначених (*), потрібна була додаткова стадія обробки, що включає водну обробку фільтрату (або реакційної суміші) з використанням ДХМ, води і насиченого водного розчину хлориду натрію з подальшим хроматографічним очищенням органічних фаз після екстракції з використанням відповідного градієнта елюента.

Таблиця bbb

Інтерме-діат №	Структура	Хімічна назва	Аналітичні дані
P133		трет-бутил 3-(((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуоропіролідин-1-карбоксилат	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,49 (уш. М, 1Н), 4,19 м, 2Н), 3,46-3,82 (м, 6Н), 2,28 (м, 1Н)) 2,09 (м, 1Н), 1,46 (с, 12Н).
P134		4-бромо-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	МС (apci) m/z 337 (М + 2, з патерном Br)
P135 *		трет-бутил 3-(((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,83 (д, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 4,49-4,55 (д, 2Н), 3,91-4,15 (м, 4Н), 1,39 (с 9Н)
P136 *		трет-бутил (R)-2-(((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) 8,21 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 3,78-4,42 (м, 9Н), 1,48 (с, 9Н)
P137 *		4-бромо-6-((1-метил-1Н-імідазол-4-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	МС (apci) m/z 334 (М + 2, з патерном Br)
P138 *		трет-бутил (S)-2-(((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) 8,23 (д, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 3,52-4,14 (м, 9Н), 1,48 (с, 9Н)
P139 *		трет-бутил (2-((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)етил)карбамат	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 4,91 (т, 2Н), 4,03 (т, 2Н), 3,56 (т, 2Н), 1,44 (с, 9Н)

[001259] Інтермедіат P140



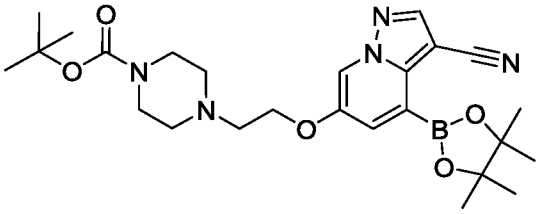
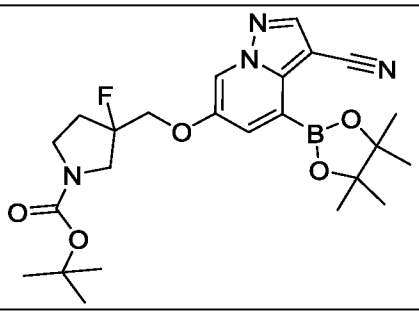
[001260]

[001261] трет-Бутил (R)-2-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин -6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксамід

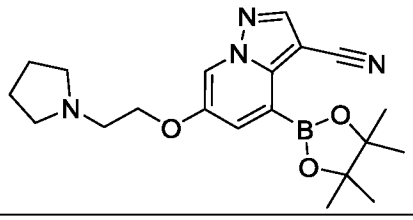
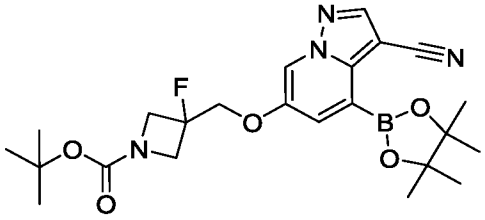
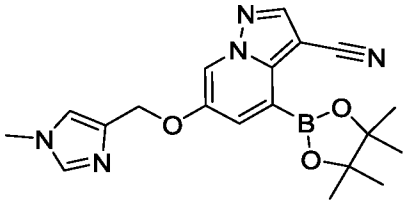
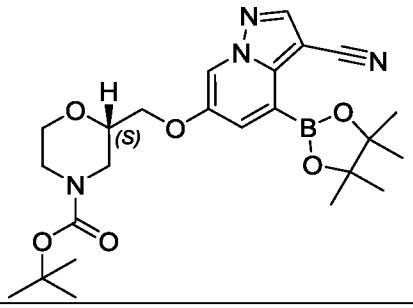
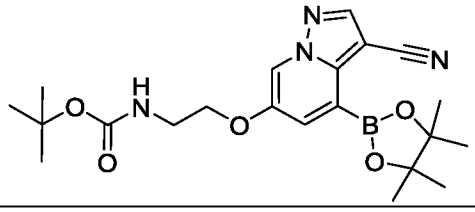
[001262] У посудині під тиском через суміш трет-бутил (R)-2-(((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (інтермедіат P136; 367 мг, 0,839 ммоль), біс(пінаколато)диборона (2,131 г, 8,39 ммоль), $PdCl_2$ (DPPF) • CH_2Cl_2 (68,4 мг, 0,0839 ммоль) і КОАС (412 мг, 4,20 ммоль) в діоксані (8,393 мл) продували $Ar_{(г)}$ протягом 10 хвилин. Посудину герметизували, і суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і фільтрували через папір GF/F. Фільтрат випаровували при зниженому тиску і залишок розтирали з пентаном. Суспензію в пентані фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (304 мг, вихід 75%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,80-4,12 (м, 6H), 3,52-3,75 (м, 3H), 1,57 (с, 9H), 1,49 (с, 12H).

[001263] Сполуки таблиці ссс були отримані з використанням методики, аналогічної тій, яка використовувалася для синтезу трет-бутил (R)-2 -(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (інтермедіат P140), із заміною трет-бутил (R)-2-(((4-бромо-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (інтермедіат P136) відповідним 4-бромо-6-алкоксипіразоло[1,5-а]піридин -3-карбонітрилом з таблиці BB (або синтетичним інтермедіатом, на який є посилання). Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Виділення проводилося за допомогою або ДХМ, або EtOAc, і, де зазначено (*), було потрібне або друге розтирання з пентаном, або хроматографічне очищення з використанням відповідного градієнта елюента (замість розтирання).

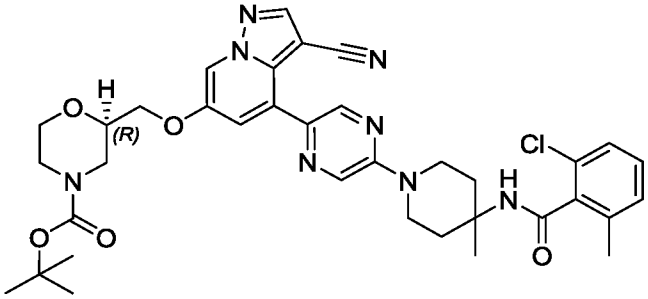
Таблиця ссс

Інтерме-діат №	Структура	Хімічна назва	Аналітичні дані
P141 *		трет-Бутил 4-(2-((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилат	МС (apci) m/z 416,2 (М-пінакол) ^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 4,10 (т, 2H), 3,45 (т, 4H), 2,83 (т, 2H), 2,51 (т, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (с, 12H).
P142		трет-Бутил 3-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуоропіролідин-1-карбоксилат	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,49-3,84 (м, 5H), 2,00-2,35 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,42 (с, 12H).

Таблиця ссс

Інтерме-діат №	Структура	Хімічна назва	Аналітичні дані
P143 *		6-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	МС (apci) m/z 301,1 (М-пінакол)
P144		трет-Бутил 3-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбонова кислота	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,21 (д, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,69 (д, 1Н), 4,11-4,39 (м, 6Н), 1,45 (с, 9Н), 1,41 (с, 12Н).)
P145		6-((1-Метил-1Н-імідазол-4-іл)метокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,36 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 7,01 (т, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 5,05 (с, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 1,26 (с, 12Н)
P146		трет-Бутил (S)-2 -(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксамід	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (д, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,26 (д, 1Н), 3,54-4,25 (м, 9Н), 1,48 (с, 9Н), 1,42 (с, 12Н)
P147		трет-Бутил (2-((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамат	МС (apci) m/z 347,1 (М-пінакол)

[001264] Інтермедіат P148



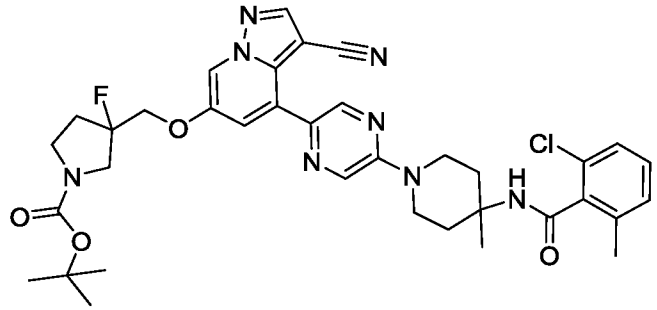
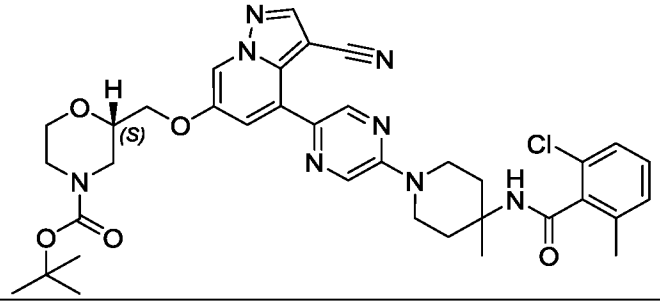
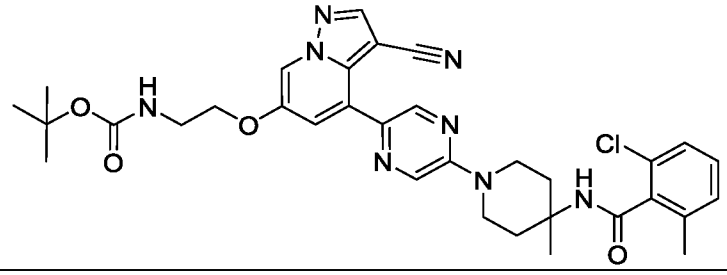
[001265] Трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1, 5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксамід

[001266] У трубці під тиском, через суміш трет-бутил (R)-2-піразоло(((3-ціано-4-(4,4,5,5-

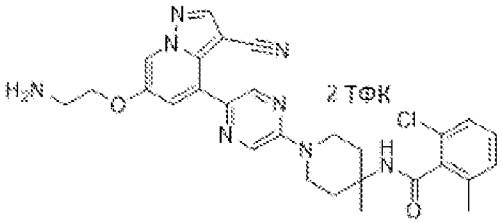
тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (інтермедіат P140; 96 мг, 0,198 ммоль), 2-хлор-N-(1-(5-хлоропіразин-2-іл))-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (інтермедіат R48; 37,6 мг, 0,0991 ммоль), 2M $K_3PO_{4(водн.)}$ (149 мкл, 0,297 ммоль), X-phos (9,45 мг, 0,0198 ммоль)) і $Pd_2(dba)_3$ (4,54 мг, 0,00495 ммоль) в діоксані (1,0 мл) продували $Ar_{(г)}$ протягом 10 хвилин, і потім посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і послідовно екстрагували водою (3x) і насиченим водним розчином хлориду натрію (1x). Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (40,3 мг, вихід 58%). МС (apci) m/z = 701,2 (M+H).

[001267] Сполуки таблиці ddd були отримані з використанням методики, аналогічної тій, яка використовувалася для синтезу трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин -1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (інтермедіат P148), із заміною трет-бутил (R)-2-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (інтермедіат P140) відповідним боронатом з таблиці ccc (або синтетичним інтермедіатом, на який є посилання). Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного елюенту виділяли зазначені в заголовку сполуки.

Таблиця ddd

Інтермедіат №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
P149		трет-Бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло [1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуоропіролідин-1-карбоксилат	703,2 (M + H)
P150		трет-Бутил (S)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло [1, 5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат	701,2 (M + H)
P151		трет-Бутил (2-((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамат	645,2 (M + H)

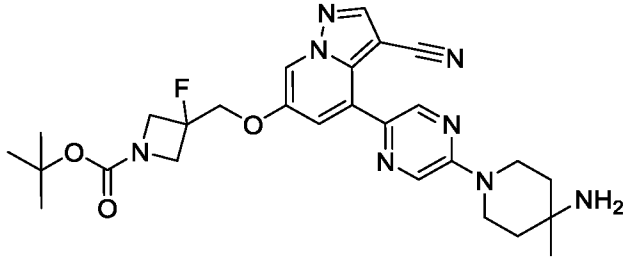
[001268] Інтермедіат P152



[001269] Біс(2,2,2-трифлуороацетат) N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-хлоро-6-метилбензаміду

[001270] Розчин трет-бутил (2-((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)етил)карбамату (інтермедіат Р151; 134 мг, 0,208 ммоль) в ДХМ (1 мл) і ТФК (0,5 мл, 6,53 ммоль) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 545,2 (M+H).

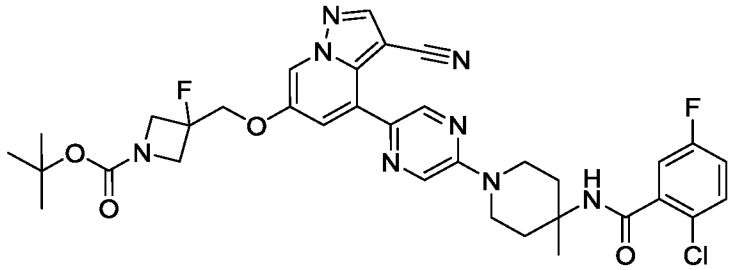
[001271] Інтермедіат Р153



[001272] трет-Бутил 3-(((4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл) окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат

[001273] У посудині під тиском через суміш трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (інтермедіат Р144; 155 мг, 0,328 ммоль), біс(2,2,2-трифлуороацетату) 1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну (інтермедіат R47; 149 мг, 0,328 ммоль), додавали 2 М $K_3PO_{4(водн.)}$ (492 мкл, 0,984 ммоль), X-phos (31,3 мг, 0,0656 ммоль)) і $Pd_2(dba)_3$ (15,0 мг, 0,0164 ммоль) в діоксані (1,64 мл) продували $Ar_{(г)}$ протягом 3 хвилин, і потім посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом 4 год при 80°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш очищали безпосередньо, спочатку хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-30% MeOH у ДХМ як градієнт елюента), а потім за допомогою хроматографії на оберненій фазі С18 (використовуючи 5-95% ACN в воді з 0, 1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням солі ТФК вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК розбавляли ДХМ, потім екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи чисту вказану в заголовку сполуку (27 мг, 15% вихід). МС (apci) m/z = 473,2 (M+H).

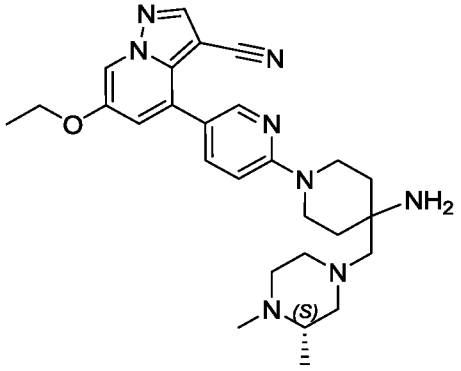
[001274] Інтермедіат Р154



[001275] трет-Бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлоро-5-флуоробензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат

[001276] Розчин 2-хлоро-5-флуоробензойної кислоти (5,9 мг, 0,034 ммоль), трет-бутил 3 -(((4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл))-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (інтермедіат Р153; 6 мг, 0,011 ммоль), DIEA (20 мкл, 0,11 ммоль) і HATU (8,5 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (112 мкл) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3 мг, вихід 39%). МС (apci) m/z = 693,2 (M+H).

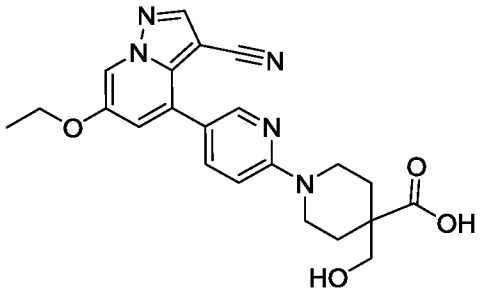
[001277] Інтермедіат P155



[001278] (S)-4-(6-(4-Аміно-4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

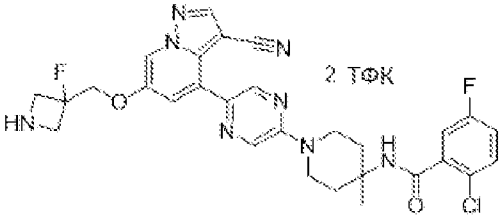
[001279] У розчин трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P99; 133,0 мг, 0,2259 ммоль) в діоксані (5,0 мл) додавали 12 М $HCl_{(водн.)}$ (37,1 мкл, 0,452 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 4 днів при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували суміш при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 4: 1 ДХМ: ізо-PrOH і екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x). Водні екстракти промивали додатковою кількістю 4: 1 ДХМ: ізо-PrOH (3x). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (70,1 мг, 64% вихід). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

[001280] Інтермедіат P156



[001281] Інтермедіат P156 виділяли як побічний продукт при отриманні етил 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбоксилату (приклад 701).

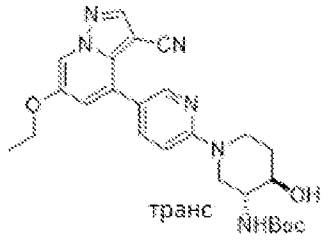
[001282] Інтермедіат P157



[001283] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) 2-хлор-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензаміду

[001284] Розчин трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-5-флуоробензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат (інтермедіат P154; 19 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (2 мл) і ТФК (2 мл, 13 ммоль) перемішували протягом 2 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (16 мг, вихід 73%). МС (apci) m/z = 593,2 (M+H).

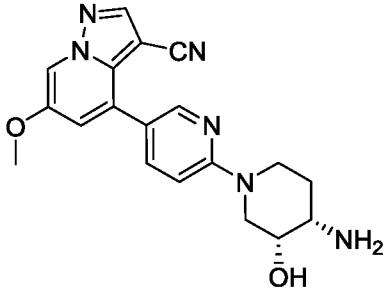
[001285] Інтермедіат P158



[001286] трет-Бутил ((3r,4r)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамат

[001287] Суміш 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,204 г, 0,723 ммоль), трет-бутил ((3r,4r))-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамату (0,313 г, 1,45 ммоль) і DIEA (0,378 мл, 2,17 ммоль) в ДМСО (1,81 мл) нагрівали при 90°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Після поділу фаз водний шар екстрагували EtOAc. Органічні екстракти об'єднували, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і концентрували, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,33 г, 0,69 ммоль, вихід 95%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[001288] Інтермедіат P159

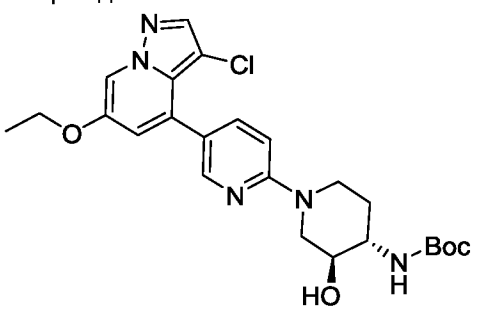


[001289] 4-(6-((3R,4S)-4-Аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001290] Стадія 1: Отримання трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату. Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P93, 0,206 г, 0,768 ммоль), трет-бутилу ((3R, 4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (0,216 г, 0,998 ммоль) і DIEA (0,669 мл, 3,84 ммоль) в ДМСО (1,92 мл) нагрівали до 90°C протягом ночі. Реакційну суміш обробляли EtOAc і водою. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH в ДХМ) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (0,223 г, вихід 62,5%). МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

[001291] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R, 4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. Трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат (0,223 г, 0,480 ммоль) розчиняли в ДХМ і ТФК (1 мл кожного) і перемішували протягом 1 години. Суміш випаровували, розчиняли в ДХМ та перемішували з MP-карбонатом протягом 20 хвилин. Суміш фільтрували і випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту (0,055 г, вихід 31,4%). МС (apci) m/z = 365,1 (M+H).

[001292] Інтермедіат P160



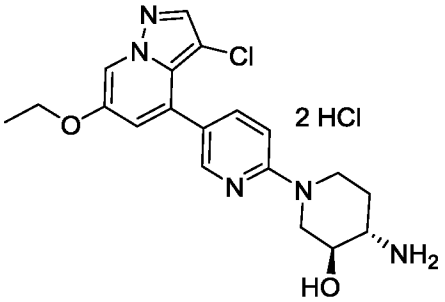
[001293]

[001294] трет-Бутил ((3S,4S)-1-(5-(3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-

3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат

[001295] У розчин 3-хлор-6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридину (приклад 425, стадія 2; 93,1 мг, 0,319 ммоль) і трет-бутил ((3S, 4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (104 мг, 0,479 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали DIEA (0,279 мл, 1,60 ммоль) і перемішували при 115°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою і фільтрували, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (112 мг, вихід 72%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001296] Інтермедіат P161

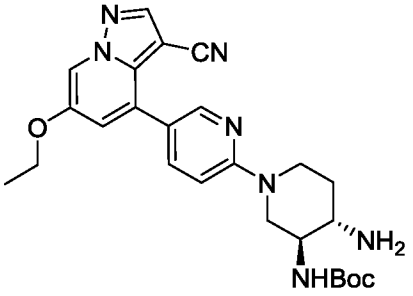


[001297]

[001298] Дигідрохлорид (3S,4S)-4-аміно-1-(5-(3-хлор-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-олу

[001299] У розчин трет-бутил ((3S,4S)-1-(5-(3-хлор-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин- 4-іл)карбамату (інтермедіат P160, 110 мг, 0,225 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл, 0,225 ммоль) додавали HCl (0,0370 мл, 0,451 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випаровували при пониженному тиску з отриманням зазначеного в заголовку продукту, припускаючи кількісний вихід. МС (apci) m/z = 388,2 (M+H).

[001300] Інтермедіат P162



[001301]

[001302] трет-Бутил ((3S,4S)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамат

[001303] Стадія 1: Отримання трет-бутил ((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамату. Суміш 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,270 г, 0,957 ммоль) трет-бутил ((3S, 4R)-4--гідроксипіперидин-3-іл)карбамату (0,414 г, 1,91 ммоль) і основи Хуніга (0,500 мл, 2,87 ммоль) в ДМСО (2,39 мл) нагрівали до 90°C протягом ночі. Реакційну суміш обробляли EtOAc і водою. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,291 г, вихід 63,6%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

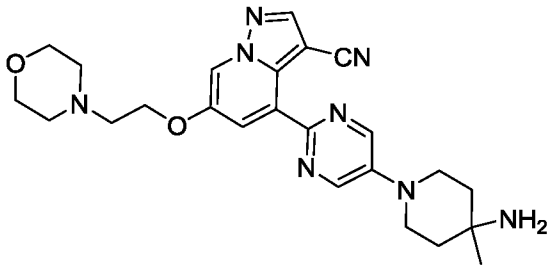
[001304] Стадія 2: Отримання метансульфонату (3S,4R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-ілу. Суміш трет-бутил ((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамату (0,291 г, 0,608 ммоль), метансульфонілхлориду (0,0471 мл, 0,608 ммоль) і основи Хуніга (0,159 мл, 0,912 ммоль) в ДХМ (6,08 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш обробляли ДХМ і водою. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,293 г, вихід 86,6%). МС (apci) m/z = 557,2 (M+H).

[001305] Стадія 3: Отримання трет-бутил ((3S,4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату. Метансульфонат (3S,4R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин -4-ілу (0,293 г, 0,526 ммоль) і NaN_3 (0,0513 г, 0,790 ммоль) в ДМФА (2,11 мл) нагрівали до 90°C протягом ночі. Реакційну суміш обробляли ДХМ і водою. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-

10% MeOH у ДХМ) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,177 г, вихід 66,8%). МС (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[001306] Стадія 4: Отримання трет-бутил ((3S,4S)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату. Розчин трет-бутил ((3S, 4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3 іл)карбамату (0,177 г, 0,351 ммоль) і Pd/C (0,00748 г, 0,0703 ммоль) в MeOH (3,51 мл) перемішували протягом ночі з кулькою наповненою H_2. Розчин фільтрували і випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,152 г, вихід 90,6%). МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[001307] Інтермедіат P163



[001308]

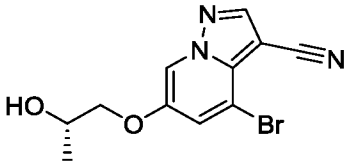
[001309] 4-(5-(4-Аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піримідин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001310] Стадія 1: Отримання 4-(5-бромпіримідин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші (3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)боронової кислоти (інтермедіат P127, 86 мг, 0,27 ммоль) і 5-бромо-2-йодопіримідину (78 мг, 0,27 ммоль) в діоксані (2 мл) і воді (0,8 мл) додавали XPhos (26 мг, 0,054 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (12 мг, 0,014 ммоль) і 2M K_3PO_4 (0,4 мл, 0,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою (по 15 мл кожного) з наступною екстракцією водного розчину ДХМ (2 × 15 мл). Органічні екстракти об'єднували і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 100% ацетону в суміші ізомерів гексану) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (48 мг, 41%). МС (apci) m/z = 429,1, 431,1 (M+H).

[001311] Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-(2-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піримідин-5-іл)-4-метилпіперидина -4-іл)карбамату. Суміш 4-(5-бромопіримідин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (48 мг, 0,11 ммоль), трет-бутил (4-метилпіперидин)-4-іл)карбамату (36 мг, 0,17 ммоль), Cs_2CO_3 (73 мг, 0,22 ммоль), XPHOS (11 мг, 0,022 ммоль) і Pd_2dba_3 (10 мг, 0,011 ммоль) в діоксані (1) мл) нагрівали при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (25 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через шар целіту і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-100% ацетон в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (22 мг, 35%). МС (apci) m/z = 563,3 (M+H).

[001312] Стадія 3: Отримання 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піримідин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. Суміш трет-бутил (1-(2-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піримідин-5-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)карбамату (22 мг, 0,04 ммоль) в суміші ДХМ: ТФК 1: 1 перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім випаровували. Залишок розчиняли в мінімальній кількості MeOH і пропускали через шар смоли P1-HCO 3. Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаного в заголовку продукту з кількісним виходом. МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[001313] Інтермедіат P164



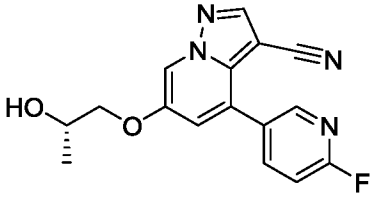
[001314]

[001315] (S)-4-Бромо-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001316] До суміші 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1; 500 мг, 2,10 ммоль) в ДМФА (4 мл) послідовно додавали $K_2CO_{3(тв)}$ (1 451 мг, 10,5 ммоль) і (S)-2-метилоксиран (1830 мг, 31,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при 50°C в герметичній посудині. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл). Отриману емульсію фільтрували через великий скляний фільтр і двофазний фільтрат відокремлювали. Органічні

екстракти знову промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над безводним $MgSO_{4\ (тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-90% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (357 мг, вихід 57%). ^{1} H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,86 (дд 1H), 1,33 (д, 3H).

[001317] Інтермедіат P165

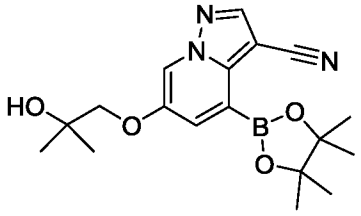


[001318]

[001319] (S)-4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001320] У трубці під тиском, в розчин (S)-4-бромо-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P164; 357 мг, 1,21 ммоль) в діоксані (6 мл) додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (323 мг, 1,45 ммоль) і 2 M $Na_2CO_{3(водн.)}$ (1808 мкл, 3,62 ммоль) і продували $N_{2(г)}$ протягом 5 хв. До отриманої суміші додавали $Pd(PPh_3)_4$ (34,8 мг, 0,0301 ммоль), потім знову продували $N_{2(г)}$ протягом 5 хвилин, перш ніж герметизувати посудину. Реакційну суміш перемішували протягом 22 год при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (25 мл) і перемішували протягом 1 години. Отриману суспензію фільтрували при зниженому тиску і тверді речовини збирали з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (191 мг, 51% вихід). МС (apci) m/z = 313,1 (M+H).

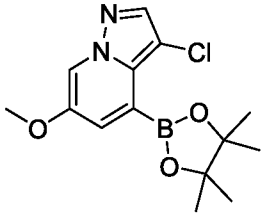
[001321] Інтермедіат P166



[001322] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001323] У посудині під тиском суміш 4-бромо-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P41; 2,0 г, 6,4 ммоль), біс(пінаколато)диборону (2,5 г, 9,7 ммоль), $PdCl_2$(dppf) • CH_2Cl_2 (0,53 г, 0,64 ммоль) і KOAc (1,9 г, 19 ммоль) в діоксані (15 мл) продували $Ar_{(г)}$ протягом 10 хвилин. Посудину герметизували і суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл). Отриману суспензію фільтрували і осад на фільтрі промивали EtOAc. Фільтрат випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (25% EtOAc в гексані як елюент) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,2 г, вихід 91%). ^{1} H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ:8,19 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H) 1,41 (с, 12H), 1,35 (с, 6H).

[001324] Інтермедіат P167

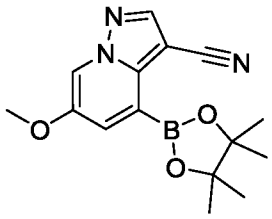


[001325] 3-Хлоро-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин

[001326] Через суміш 4-бромо-3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (інтермедіат P84, стадія 1; 152 мг, 0,581 ммоль), $PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2 (23,7 мг, 0,029 ммоль), KOAc (285 мг, 2,91 ммоль) і біс(пінаколато)диборона (443 мг, 1,74 ммоль) в діоксані (5,8 мл) продували $Ar_{(г)}$. Реакційний посудину герметизували, і суміш перемішували протягом 2 год 15 хв при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш фільтрували через

целіт. Фільтрат випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (102 мг, 57%). МС (apci) m/z = 309,1 (M+H).

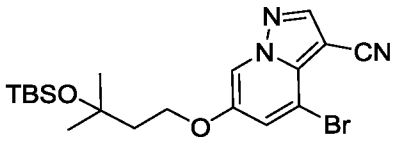
[001327] Інтермедіат P168



[001328] 6-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001329] Через суміш 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1, стадія 6; 150 мг, 0,6 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (17 мг, 0,02 ммоль), КОАС (165 мг, 1,7 ммоль) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-біс (1,3,2-діоксаборолану) (267 мг, 1,05 ммоль) в діоксані (4 мл) продували аргон, потім суміш нагрівали до 90°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (126 мг, 70%).

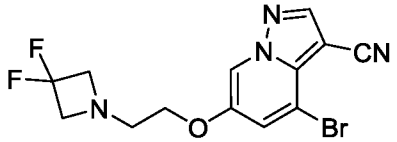
[001330] Інтермедіат P169



[001331] 4-Бромо-6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбутокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001332] У розчин 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1; 194 мг, 0,815 ммоль) в DMA (4,0 мл, 0,815 ммоль) додають K_2CO_3 (338 мг, 2,44 ммоль), потім ((4-бромо-2-метилбутан-2-іл)окси)(трет-бутил)триметилсилан (459 мг, 1,63 ммоль). Реакційну суміш герметизували і нагрівали при 60°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і фільтрували, промивали водою. Отриману тверду речовину розчиняли в мінімальній кількості ДХМ з подальшим додаванням Et_2O, щоб викликати осадження. Після перемішування протягом 2 годин суспензію фільтрували з одержанням вказаного в заголовку продукту (250 мг, 70%). 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,19 (с, 1H), 8,09 (уш д, 1H), 7,42 (уш д, 1H), 4,13 (т, 2H), 1,97 (т, 2H), 1,31 (с, 6H), 0,86 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

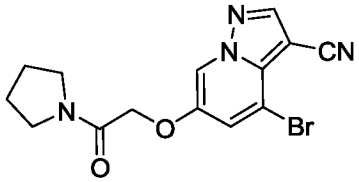
[001333] Інтермедіат P170



[001334] 4-Бромо-6-(2-(3,3-дифлуороазетидин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001335] До суміші 4-бромо-6-(2-хлоретокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P125; 50 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (0,33 мл) додавали DIEA (291 мкл) (1,7 ммоль), потім 3,3-дифлуороазетидин (46 мг, 0,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 4 днів, після чого додавали додаткову кількість 3,3-дифлуороазетидину (46 мг, 0,50 ммоль) і нагрівали продовжували ще протягом 16 годин для досягнення завершення. Реакційну суміш розбавляли водою і фільтрували з одержанням вказаного в заголовку продукту, який безпосередньо використовували без додаткового очищення (31 мг, 37%). МС (apci) m/z = 357, 359 (M+H).

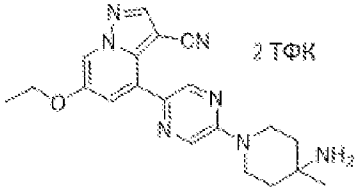
[001336] Інтермедіат P171



[001337] 4-Бромо-6-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001338] У розчин 4-бромо-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р1; В 100 мг, 0,420 ммоль) в DMA (2 мл) додавали K_2CO_3 (87,1 мг, 0, 63 ммоль), потім 2-хлоро-1-(піролідин-1-іл)етан-1-он (74,4 мг, 0,504 ммоль).). Реакційну суміш нагрівали при 50°С протягом ночі, потім виливали у воду (10 мл) і перемішували протягом 1 год, потім фільтрували і промивали водою осад (5 мл), отримуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (127 мг, 86%). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 4,66 (с, 2Н), 3,54 (т, 2Н), 3,47 (т, 2Н), 2,04 (м, 2Н), 1,90 (м, 2Н).

[001339] Інтермедіат Р172

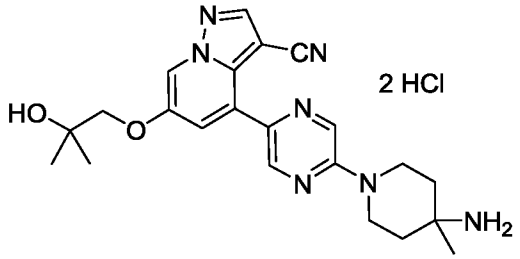


[001340] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу

[001341] Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. Суміш 6-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р110; 500 мг, 1,60 ммоль), трет-бутил (1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R46; 521,8 мг, 1,60 ммоль), K_3PO_4 (2 М водн. 2,4 мл, 4,79 ммоль), дициклогексил (2 ', 4', 6 '-тризопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфану (152,2 мг, 0,32 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (73,10 мг, 0,080 ммоль) в 1,4-діоксані (8,0 мл) дегазували аргоном протягом 3 хвилин, потім герметизували і нагрівали до 80°С протягом ночі. Після водної обробки неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (338,5 мг, 44%). МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[001342] Стадія 2: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетату) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3–карбонітрилу. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (338,5 мг, 0,71 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали 2,2,2-трифлуорооцтову кислоту (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш розбавляли Et_2O (20 мл) і фільтрували з одержанням вказаного в заголовку продукту (342 мг, 80%). МС (apci) m/z = 378,1 (M+H).

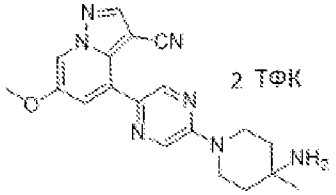
[001343] Інтермедіат Р173



[001344] Дигідрохлорид 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу

[001345] Зазначений в заголовку продукт отримували відповідно до методики, описаної для інтермедіата Р172, замінюючи 6-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5 -а]піридин-3-карбонітрил 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилом (інтермедіат Р166) на стадії 1. МС (apci) m/z = 422,3 (M+H).

[001346] Інтермедіат Р174



[001347] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-

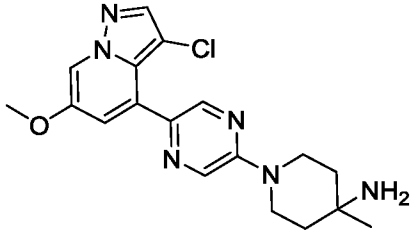
метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[001348] Стадія 1: Отримання трет-бутил (4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамату. У посудині під тиском комбінували трет-бутил (1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (інтермедіат R46; 26 мг, 0,080 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-біс(1,3,2-діоксаборолан) (202 мг, 0,80 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-ДХМ (6,5 мг, 0,0080 ммоль)), KOAc (39 мг, 0,40 ммоль) і діоксан (796 мкл). Реакційну суміш продували аргоном протягом 10 хвилин, потім герметизували і нагрівали до 90°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою, екстрагували водний шар ДХМ (3x) після поділу фаз. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Залишок використовували безпосередньо на наступному етапі, припускаючи кількісний вихід.

[001349] Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. Через суміш 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P1, стадія 6; 300 мг, 1,19 ммоль), трет-бутил (4-метил-1-(5(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамату (1158 мг, 1,19 ммоль), $Pd(Ph_3P)_4$ (138 мг, 0,119 ммоль) і Na_2CO_3 (2 М водн., 3,6 мл, 7,14 ммоль) в діоксані (6,0 мл) продували аргон протягом 10 хв, потім нагрівали до 80°C протягом ночі . Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували сумішшю ДХМ: ІПС 4: 1 (5 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти пропускали через фриту з роздільником фаз і фільтрат випаровували при пониженному тиску, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH у ДХМ), отримуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді твердої речовини (173 мг, 31%). МС (apci) m/z = 464,2 (M+H).

[001350] Стадія 3: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетату) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3–карбонітрилу. У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (173 мг, 0,336 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин реакційну суміш розбавляли Et_2O (20 мл) і фільтрували з одержанням вказаного в заголовку продукту (163 мг, 78%). МС (apci) m/z = 364,2 (M+H).

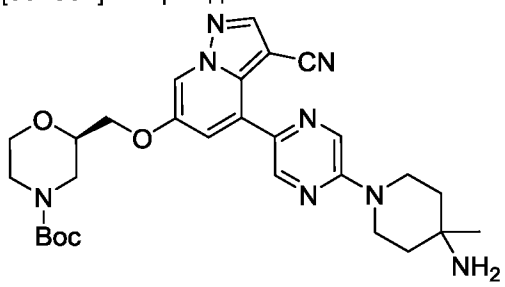
[001351] Інтермедіат P175



[001352] 1-(5-(3-Хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-амін

[001353] Через суміш 3-хлоро-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридину (P167, 55 мг, 0,18 ммоль), 1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну (R47, 40 мг, 0,18 ммоль), дициклогексил (2', 4', 6'-тризопропіл- [1,1'-біфеніл]-2-іл) фосфану (17 мг, 0,036 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (8,2 мг, 0,0089 ммоль) в 1,4-діоксані (891 мкл) і K_3PO_4 (2 М водн., 267 мкл) продували аргон перед герметизацією і нагрівали до 80°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% MeOH у ДХМ з 0,2% NH_4OH) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (29 мг, 44%). РХМС m/z = 373,1 (M+H).

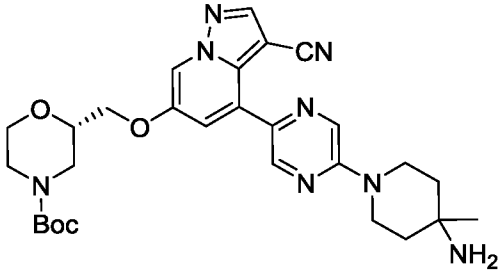
[001354] Інтермедіат P176



[001355] трет-Бутил (R)-2-(((4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6 іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксамід

[001356] Зазначену в заголовку сполуку (36 мг, 16%) отримували способом, аналогічним описаному для інтермедіата P175, замінюючи 3-хлоро-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин трет-бутил (R)-2-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан- 2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилатом (інтермедіат P140). РХМС m/z = 549,3 (M+H).

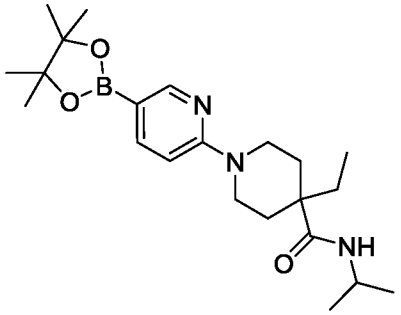
[001357] Інтермедіат P177



[001358] трет-Бутил (S)-2-(((4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксамід

[001359] Зазначену в заголовку сполуку(36 мг, 16%) отримували способом, аналогічним описаному для інтермедіата P175, замінюючи 3-хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин трет-бутил (S)-2-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан- 2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилатом (інтермедіат P146). РХМС m/z = 549,3 (M+H).

[001360] Інтермедіат R3

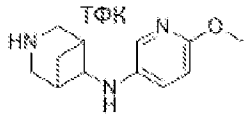


[001361] 4-Утил-N-ізопропіл-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід

[001362] Стадія 1: Одержання 1-(5-боропіридин-2-іл)-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти. У розчин 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (2,0 г, 9,0 ммоль) в ДМСО (18 мл) додавали 4 -етилпіперидин-4-карбонову кислоту (4,7 г, 30 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (5,0 г, 36 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували 20% MeOH/ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,2 г, кількісний вихід). Матеріал використовували в наступній стадії без додаткового очищення. МС (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001363] Стадія 2: Отримання 4-етил-N-ізопропіл-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксаміду. У розчин 1-(5-боропіридин-2-іл)-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти (2,45 г, 8,81 ммоль) в DMA (35 мл) послідовно додавали DIEA (8,44 мл, 48, 5 ммоль), пропан-2-амін (2,25 мл, 26,4 ммоль) і HATU (8,37 г, 22,0 ммоль), потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли водою і екстрагували 20% MeOH/ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (0-80% ACN/вода як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,0 г, 36% вихід). МС (apci) m/z = 411,2 (M+H).

[001364] Інтермедіат R8

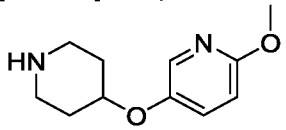


[001365] N-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-амін (сіль ТФК)

[001366] Стадія 1: Отримання трет-бутил 6-((6-метоксипіридин-3-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилату. В атмосфері $N_{2(г)}$ в розчин трет-бутил-6-оксо-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилату (40 мг, 0,19 ммоль) і 6-метоксипіридин-3-аміну (33 мг (0,27 ммоль) в 1: 1 MeOH: DCE (1,5 мл) додавали декаборан (6,9 мг, 0,057 ммоль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду. Отриману двофазну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (56 мг, вихід 93%). МС (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001367] Стадія 2: Отримання N-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-аміну (сіль ТФК). У розчин трет-бутил 6-((6-метоксипіридин-3-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилату (56 мг, 0,175 ммоль) в ДХМ (500 мкл) додавали трифлуорооцтову кислоту (ТФК) (0,40 мл, 5,26 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% вода-ACN з 0,01% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. (25 мг, вихід 65%). МС (apci) m/z = 220,1 (M+H).

[001368] Інтермедіат R13

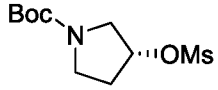


[001369] (2-Метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піридин

[001370] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 6-метоксипіридин-3-олу (100 мг, 0,799 ммоль) і трет-бутил - 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (161 мг, 0,799 ммоль) в ТГФ додавали PPh_3 (231 мг, 0879 ммоль), потім продували $Ar_{(г)}$ протягом 5 хв. При перемішуванні при температурі навколишнього середовища в суміш повільно додавали DIAD (186 мкл, 0,959 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 9 год при температурі навколишнього середовища, потім протягом ночі при 70°C перед додаванням додаткової кількості DIAD (186 мкл, 0,959 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 4 год при 70°C, а потім давали їй охолонути до температури навколишнього середовища. Після концентрування реакційної суміші при зниженому тиску залишок суспендували в ДХМ та промивали насиченим $Na_2CO_{3(водн.)}$, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (246 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 309,15 (M+H).

[001371] Стадія 2: Отримання 2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піридину. У розчин трет-бутил 4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (246 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) додавали ТФК (4,0 мл, 0,80 ммоль), потім перемішували протягом 5 хвилин при температурі навколишнього середовища перед додаванням додаткової кількості ТФК (1 мл). Після перемішування протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (127,5 мг, вихід 77%). МС (apci) m/z = 209,1 (M+H).

[001372] Інтермедіат R14

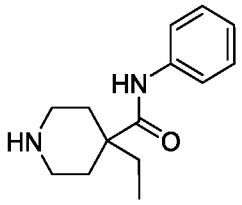


[001373] Трет-бутил (R)-3 -((метилсульфоніл)окси)піролідин-1-карбоксилат

[001374] У розчин N-трет-бутоксикарбоніл-(R)-(-)-3-піролідинола (2,0 г, 10,7 ммоль) в ДХМ (28 мл) додавали TEA (2,9 мл, 21,4 ммоль). Розчин охолоджували до 0°C протягом 30 хвилин.

Потім додавали метансульфонілхлорид (868 мкл, 11,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-95% EtOAc в гексані як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,83 г, вихід 100%). ^{1} H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 6) δ 5,24 (с, 1H), 3,55-3,38 (м, 3H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

[001375] Інтермедіат R15

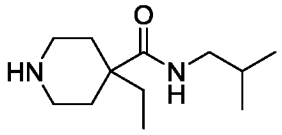


[001376] 4-Етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксамід

[001377] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-етил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти (269,5 мг, 1,047 ммоль) і HATU (477,9 мг, 1,257 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) додавали DIEA (3,649 мл, 2,095 ммоль) і анілін (0,1051 мл, 1,152 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 60 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 348,1 мг, 1,047 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 233,2 (M + H-Boc).

[001378] Стадія 2: Отримання 4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду. У розчин трет-бутил 4-етил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (348,1 мг, 1,047 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (162,4 мг, 0,6990 ммоль, вихід 66,7% на двох стадіях). МС (apci) m/z = 233,1 (M+H).

[001379] Інтермедіат R16

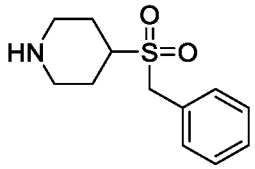


[001380] 4-Етил-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[001381] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-етил-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти (260,3 мг, 1,012 ммоль) і HATU (461,5 мг, 1,214 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) додавали DIEA (3,524 мл, 2,023 ммоль) і 2-метилпропан-1-амін (81,38 мг, 1,113 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 60 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 216 мг, 1,012 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 213,2 (M + H-Boc).

[001382] Стадія 2: Отримання 4-етил-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду. У розчин трет-бутил-4-етил-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (216 мг, 1,012 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФК (1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (100,8 мг, 0,3988 ммоль, вихід 39% на двох стадіях). МС (apci) m/z = 213,2 (M+H).

[001383] Інтермедіат R17



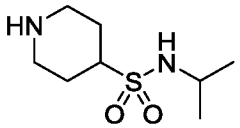
[001384] 4-(Бензилсульфоніл)піперидин

[001385] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(бензилтіо)піперидин-1-карбоксилату. У розчин трет-бутил-4-меркаптопіперидин-1-карбоксилату (211,2 мг, 0,9718 ммоль) і бензилброміду (199,5 мг, 1,166 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) додавали карбонат калію (537,2 мг, 3,887 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 60 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою і насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (290,1 мг, 0,9436 ммоль, вихід 97%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 208,1 (M + H-Boc).

[001386] Стадія 2: Отримання трет-бутил-4-(бензилсульфоніл)піперидин-1-карбоксилату. У розчин трет-бутил-4-(бензилтіо)піперидин-1-карбоксилату (290,1 мг, 0,9436 ммоль) в ДХМ (9,5 мл) додавали 3-хлорпероксобензойної кислоти (488,5 мг, 2,831 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C і поступово нагрівали до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 320,3 мг, 0,9436 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 240,1 (M + H-Boc).

[001387] Стадія 3: Отримання 4-(бензилсульфоніл)піперидину. У розчин трет-бутил 4-(бензилсульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (320,3 мг, 0,9436 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, потім екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1. Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (138,0 мг, 0,5766 ммоль, вихід 61,1% на двох стадіях). МС (apci) m/z = 240,1 (M+H).

[001388] Інтермедіат R18

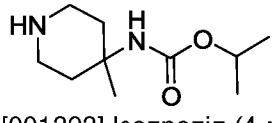


[001389] N-Ізопропілпіперидин-4-сульфонамід

[001390] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-(N-ізопропілсульфамоїл)піперидин-1-карбоксилату. У суміш трет-бутил-4-(хлоросульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (1,0137 г, 3,5723 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали піридин (722 мкл, 8,93 ммоль) і пропан-2-амін (460 мкл, 5,36 ммоль), потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш промивали водою (4 рази). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для використання на стадії 2 (1,09 г, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 207,2 [(M-Boc) + H].

[001391] Стадія 2: Отримання N-ізопропілпіперидин-4-сульфонаміду. Неочищений трет-бутил-4-(N-ізопропілсульфамоїл)піперидин-1-карбоксилат (1,09 г, 3,56 ммоль) суспендували в ДХМ (5 мл) і додавали ТФК (2,5 мл, 32 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок суспендували в суміші 4: 1 ДХМ: ізо-PrOH і екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (734 мг, вихід кількісний вихід). МС (apci) m/z = 207,2 (M+H).

[001392] Інтермедіат R19



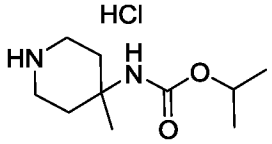
[001393] Ізопропіл (4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[001394] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-

1-карбоксилату. Суміш трет-бутил 4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (546,5 мг, 2,550 ммоль) і DIEA (1113 мкл, 6,375 ммоль) в ДХМ (164,1 мкл) охолоджували до 0°С, потім додавали по краплях (протягом 10 хв) ізопропілкарбонохлоридат (3825 мкл, 3,825 ммоль). Після того як суміші давали поступово нагрітися до температури навколишнього середовища, суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Суміш випаровували при зниженому тиску і неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (746,6 мг, вихід 97%). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

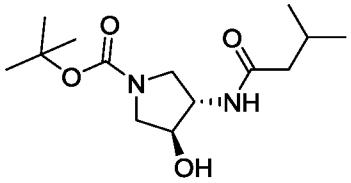
[001395] Стадія 2: Частина А: Отримання ізопропіл (4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. У суміш трет-бутил 4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (315,0 мг, 1,049 ммоль) в ДХМ (4 мл) по краплях додавали ТФК (2,5 мл, 32 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок суспендували в ДХМ, додавали насичений $NaHCO_{3(водн.)}$, і потім двофазну суміш екстрагували сумішшю сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1. Водну фазу залишали для стадії 2: частина В. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (96,0 мг, вихід 46%). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

[001396] Стадія 2: Частина В: отримання гідрохлориду ізопропіл (4-метилпіперидин-4-іл)карбамату.



[001397] Додаткову вказану в заголовку сполуку в формі солі HCl екстрагували з водної фази, доводячи pH водних екстрактів до pH 2 додаванням 2М HCl (водн.). Підкислені водні екстракти випаровували при зниженому тиску, зменшуючи обсяг вдвічі. Розтирання отриманої суміші з діоксаном приводило до осаду, який збирали фільтруванням. Наступна сушка на повітрі твердої речовини приводила до солі HCl вказаної в заголовку сполуки (182,7 мг, кількісний вихід на основі очікуваного вилучення). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H):

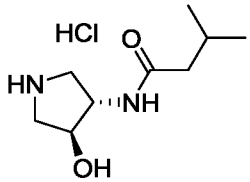
[001398] Інтермедіат R20



[001399] трет-Бутил (3S, 4S)-3-гідрокси-4-(3-метилбутанамідо)піролідин-1-карбоксилат

[001400] У розчин трет-бутил (3S,4S)-3-аміно-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (355,5 мг, 1,758 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали DIEA (921,0 мкл, 5,273 ммоль), потім перемішували 30 хв при 0°С. До суміші при 0°С додавали по краплях ізовалерилхлорид (235,7 мкл, 1,933 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 20 хвилин, протягом яких температурі дозволяли поступово досягти температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (487,2 мг, вихід 97%). МС (apci) m/z = 187,2 ([M - boc] + H).

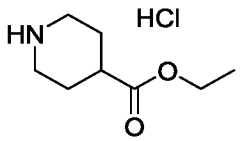
[001401] Інтермедіат R21



[001402] Гідрохлорид N-((3S, 4S)-4-гідроксипіролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду

[001403] У розчин трет-бутил (3S, 4S)-3-гідрокси-4-(3-метилбутанамідо)піролідин-1-карбоксилату (інтермедіат R20; 487,2 мг, 1,701 ммоль) в діоксані (2,0 мл) додавали 12 М $HCl_{(водн.)}$ (139,7 мкл, 1,701 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (378 мг, 100% вихід). МС (apci) m/z = 187,2 (M + H-Boc).

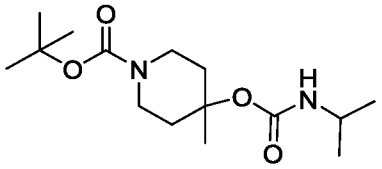
[001404] Інтермедіат R22



[001405] Гідрохлорид етилпіперидин-4-карбоксилату

[001406] У розчин 1-(трет-бутил) 4-етилпіперидин-1,4-дикарбоксилату (321,9 мг, 1,251 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФК (2,0 мл, 25,96 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Сирий залишок суспендували в діоксані і додавали 12 М $HCl_{(водн)}$. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (240 мг, вихід 99%).

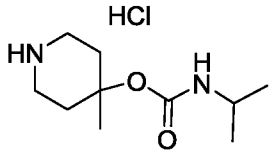
[001407] Інтермедіат R23



[001408] трет-Бутил 4-(ізопропілкарбамоіл)окси)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

[001409] Розчин 2-ізоціанатопропану (50,5 мг, 0,593 ммоль) в ДХМ (2 мл) і 12 М $HCl_{(водн.)}$ (2,44 мкл, 0,0297 ммоль) перемішували 5 хвилин при температурі навколишнього середовища, потім додавали до трет -бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (172,1 мг, 0,7994 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища перед додаванням додаткової кількості 2-ізоціанатопропану (50,5 мг, 0,593 ммоль) і 12 М $HCl_{(водн)}$ (2,44 мкл, 0,0297 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища, після чого додавали другий еквівалент 2-ізоціанатопропану (50,5 мг, 0,593 ммоль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану / EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (180 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

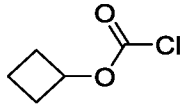
[001410] Інтермедіат R24



[001411] Гідрохлорид 4-метилпіперидин-4-ілізопропілкарбамату

[001412] У розчин трет-бутил 4-((ізопропілкарбамоіл)окси)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (інтермедіат R23; 60 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) додавали ТФК (1,0 мл, 13,0 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, після чого концентрували суміш при зниженому тиску. Неочищений залишок суспендували в діоксані (1 мл) і додавали дві краплі конц. $HCl_{(водн.)}$ Отриману суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (50 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

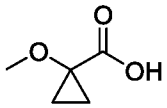
[001413] Інтермедіат R25



[001414] Циклобутилкарбонохлоридат

[001415] Зазначену в заголовку сполуку (93,3 мг, 0,693 ммоль, передбачається кількісний вихід) отримували і виділяли з використанням методики, аналогічної описаній для (S)-тетрагідрофуран-3-іл-карбонохлоридату, (інтермедіат R54), замінюючи (S)-тетрагідрофуран- 3-ол (100 мг, 1,13 ммоль) циклобутанолом (54,3 мкл, 0,693 ммоль).

[001416] Інтермедіат R26

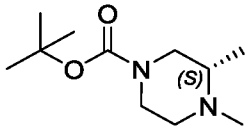


[001417] 1-Метоксициклопропан-1-карбонова кислота

[001418] Стадія 1: Отримання метил 1-метоксициклопропан-1-карбоксилату. У розчин 1-гідрокси-1-циклопропанкарбоновой кислоти (1,02 г, 9,99 ммоль) в ДМФА (33 мл) послідовно додавали йодометан (1,56 мл, 25,0 ммоль) і NaH (60 % мас. у мінеральній олії; 1,00 г, 25,0 ммоль), потім перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли водою, і потім екстрагували Et_2O (2x). Об'єднані органічні екстракти промивали послідовно водою (3x) і водним насиченим розчином хлориду натрію (1x), і потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для використання на стадії 2 (1,30 г, кількісний вихід).

[001419] Стадія 2: Отримання 1-метоксициклопропан-1-карбонової кислоти. У розчин неочищеного метил 1-метоксициклопропан-1-карбоксилату (стадія 1; 1,30, 9,99 ммоль, імовірно) в суміші 1: 1 ТГФ: MeOH (60 мл) додавали 2,0 М $KOH_{(водн.)}$ (14,99 мл, 29,97 ммоль), потім перемішували протягом 60 годин при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли Et_2O і екстрагували 1,0 М $NaOH_{(водн.)}$ (2x). Об'єднані водні екстракти підкислювали до pH ~ 2 додаванням 4,0 М $HCl_{(водн.)}$, потім їх екстрагували ДХМ (2x). Об'єднані екстракти ДХМ сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв.)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (240 мг, вихід 99%). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,56 (с, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 1,14-1,04 (м, 4Н).

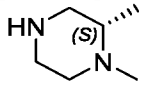
[001420] Інтермедіат R27



[001421] трет-Бутил (S)-3,4-диметилпіперазин-1-карбоксилат

[001422] У розчин трет-бутил (S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (4,9980 г, 24,955 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали формальдегід (37% мас. у воді з 5-15% стабілізатора MeOH; 2, 79 мл, 37,4 ммоль) і перемішували протягом 2,5 год при температурі навколишнього середовища. У реакційну суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (7,9334 мг, 37,432 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 і фільтрували. Фільтрат екстрагували послідовно насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x) і водою. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3,9335 мг, 74% вихід). МС (apci) m/z = 215,2 (M+H).

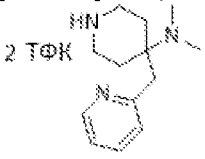
[001423] Інтермедіат R28



[001424] (S)-1,2-Диметилпіперазин

[001425] У розчин трет-бутил (S)-3,4-диметилпіперазин-1-карбоксилату (інтермедіат R27; 3,9335 г, 18,354 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФК (1,5 мл, 19,5 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли сумішшю ДХМ: ізо-PrOH 4: 1 і екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Водні екстракти знову екстрагували сумішшю 4: 1 ДХМ: ізо-PrOH. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,0 г, 95% вихід). МС (apci) m/z = 115,3 (M+H).

[001426] Інтермедіат R29



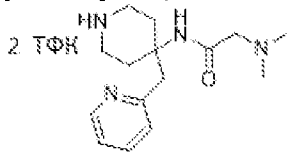
[001427] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) N, N-диметил-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-аміну

[001428] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(диметиламіно)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату. У розчин трет-бутил-4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (50,2 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (1,15 мл) додавали формальдегід (37 % мас. у воді з 5% -15% стабілізатора MeOH; 64,7 мкл, 0,861 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (365 мг, 1,72 ммоль) і перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли водою і двухфазну суміш екстрагували ДХМ (3x). Об'єднані органічні екстракти промивали

насиченим водним розчином хлориду натрію. Після зворотного екстракції всіх водних екстрактів ще раз за допомогою ДХМ всі екстракти ДХМ об'єднували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (50-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану з подальшим додаванням 0-10% MeOH в EtOAc) з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (55 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001429] Стадія 2: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетат) N, N-диметил-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-аміну. У суміш трет-бутил-4-(диметиламіно)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (55 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (1 мл, 6,51 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (77,0 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 220,1 (M+H).

[001430] Інтермедіат R30



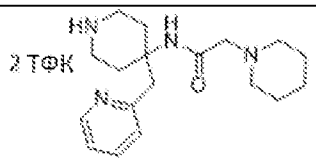
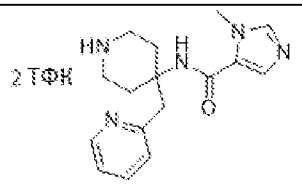
[001431] біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 2-(диметиламіно)-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетаміду

[001432] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-(2-(диметиламіно)ацетамідо)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 1-трет-бутил-4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (50 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (1144 мкл) послідовно додавали HATU (78,3 мг, 0,206 ммоль), DIEA (59,8 мкл, 0,343 ммоль) і N, N-диметилгліцин (19,5 мг, 0,189 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, і потім очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN / воду з 0,1% ТФК як градієнт елюента), отримуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК суспендували в MeOH (5 мл), елюючи через основну смолу (Stratospheres P1-HCO3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (50 мг, вихід 77%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

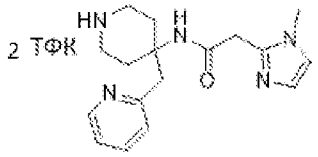
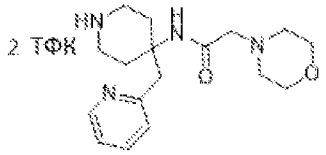
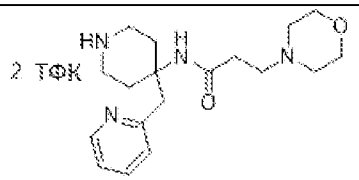
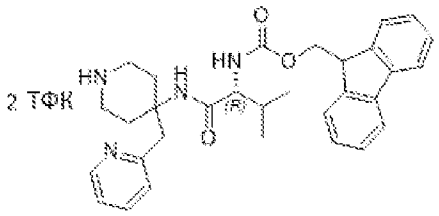
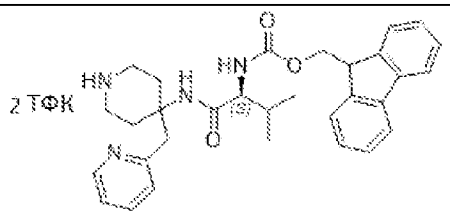
[001433] Стадія 2: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетат) 2-(диметиламіно)-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетаміду. У суміш трет-бутил-4-(2-(диметиламіно)ацетамідо)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (50 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФК (1 мл, 13,07 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год при температурі навколишнього середовища з отриманням вказаної в заголовку сполуки (50 мг, вихід 75%). МС (apci) m/z = 277,2 (M+H).

[001434] Сполуки, представлені в таблиці ааа були отримані з використанням методики, аналогічній тій, яка використовувалася для синтезу біс (2,2,2-трифлуороацетату) 2-(диметиламіно)-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин- 4-іл)ацетаміду (інтермедіат R30) замінюючи N, N-диметилгліцин на стадії 1 (1,0-1,1 еквівалента) відповідною карбоновою кислотою.

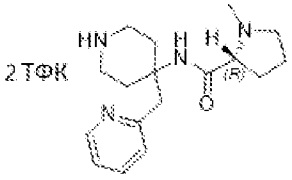
Таблиця ааа

Інтерме-діат №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
R31		біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 2-(піперидин-1-іл)-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетаміду	317,3 (M + H)
R32		біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 1-метил-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-1H-імідазол-5-карбоксаміду	300,2 (M + H)

Таблиця ааа

Інтерме-діат №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
R33		біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетаміду	314,3 (M + H)
R34		біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 2-морфоліно-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетаміду	319,2 (M + H)
R35		біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 3-морфоліно-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)пропанаміду	333,2 (M + H)
R36		біс(2,2,2-Трифлуороацетат) (9H-флуорен-9-іл) метил (R)-(3-метил-1-оксо-1-((4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)бутан-2-іл)карбамату	513,2 (M + H)
R37		біс(2,2,2-Трифлуороацетат) (9H-флуорен-9-іл)метил (S)-(3-метил-1-оксо-1-((4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)бутан-2-іл)карбамату	513,2 (M + H)

[001435] Інтермедіат R38



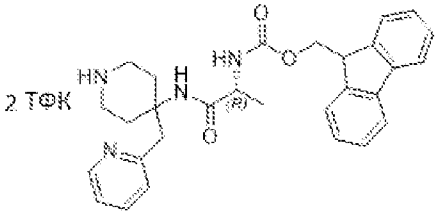
[001436] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) (R)-1-метил-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)піролідин-2-карбоксаміду

[001437] Стадія 1: Отримання трет-бутил (R)-4-(1-метилпіролідин-2-карбоксамід)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату У розчин 1-трет-бутил-4-аміно-4-(піридин -2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (50 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (1144 мкл) послідовно додавали HATU (78,3 мг, 0,206 ммоль), DIEA (59,8 мкл, 0,343 ммоль) і N-метил -D-пролін гідрохлорид (28,4 мг, 0,172 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, і потім очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN / воду з 0,1% ТФК як градієнт елюента), отримуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК суспендованих в MeOH (5 мл), елюювали через основну смолу (Stratospheres P1-HCO3) з отриманням очищеної вказаної в

заголовку сполуки (55 мг, вихід 80%). МС (apci) m/z = 408,3 (M+H).

[001438] Стадія 2: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетату) (R)-1-метил-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)піролідин-2-карбоксаміду. У суміш трет-бутил (R)-4-(1-метилпіролідин-2-карбоксамід)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (55 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФК (1 мл, 13,07 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (55 мг, вихід 76%). МС (apci) m/z = 303,2 (M+H).

[001439] Інтермедіат R39

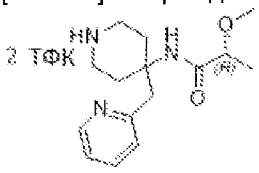


[001440] біс (2), 2,2-трифлуороацетат) (9H-флуорен-9-іл)метил (R)-(1-оксо-1 -((4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)пропан-2-іл)карбамату

[001441] Стадія 1: Отримання трет-бутил (R)-4-(2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)пропанамід)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 1-трет-бутил 4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (51,3 мг, 0,176 ммоль) в ДХМ (880 мкл) послідовно додавали HATU (80,3 мг, 0,211 ммоль), DIEA (61,3 мкл, 0,352 ммоль) і (((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-D-аланін (58,0 мг, 0,176 ммоль), потім перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. Реакційну суміш промивали водою, потім сушили над $Na_2SO_{4(тв.)}$, фільтрували і концентрували. Неочищену речовина очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc / гексани, а потім 0-10% MeOH/EtOAc), з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (107 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 585,2 (M+H).

[001442] Стадія 2: Отримання біс(2,2,2-трифлуороацетат) (9H-флуорен-9-іл) метил (R)-(1-оксо-1-((4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)пропан-2-іл)карбамату. У суміш трет-бутил (R)-4-(2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)пропанамід)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (55 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФК (0,5 мл, 6,53 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (130 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[001443] Інтермедіат R40



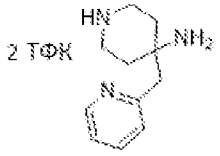
[001444] біс(2,2,2-Трифлуороацетат) (R)-2-метокси-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл) пропенамід

[001445] Стадія 1: Отримання трет-бутил (R)-4-(2-метоксипропанамідо)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 1-трет-бутил 4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (51,3 мг, 0,176 ммоль) в ДХМ (880 мкл) послідовно додавали HATU (80,3 мг, 0,211 ммоль), DIEA (61,3 мкл, 0,352 ммоль) і (R)-(+)- 2-метоксипропіоновую кислоту (18,9 мкл, 0,176 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи ступінчастий градієнт 0-100% EtOAc/Hex, і потім 0-10% MeOH/EtOAc) з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (0,176 ммоль, передбачуваний кількісний вихід), яку переносили безпосередньо на стадію 2. МС (apci) m/z = 378,2 (M+H).

[001446] Стадія 2: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетату) (R)-2-метокси-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)пропенаміду. У суміш трет-бутил (R)-4-(2-метоксипропанамідо)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (стадія 1; 0,176 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФК (1 мл, 13,07 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в

заголовку сполуку (123 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 278,2 (M+H).

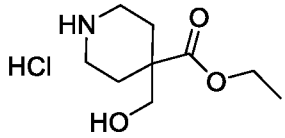
[001447] Інтермедіат R41



[001448] біс(2,2,2-Трифлуороацетат) 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-аміну

[001449] У суміш 1-трет-бутил-4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,686 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) додавали ТФК (0,25 мл, 3, 27 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1,75 години при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (287 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 192,2 (M+H)

[001450] Інтермедіат R42

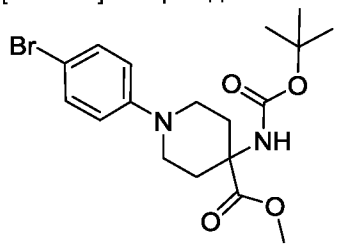


[001451] Гідрохлорид етил 4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбоксилату

[001452] Стадія 1: Одержання 1-(трет-бутил) 4-етил 4-(гідроксиметил)піперидин-1,4-дикарбоксилату. Розчин 1-трет-бутил-4-етилпіперидин-1,4-дикарбоксилату (6,86 г, 26,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) охолоджували до -40°C. У холодний розчин повільно додавали LiHMDS (53,3 мл, 53,3 ммоль) і перемішували при -40°C протягом 1 години. Потім додавали параформальдегід (3,20 г, 106,6 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, потім перемішували протягом 14 годин. Реакційну суміш виливали у воду і насичений $NaHCO_{3(водн.)}$, потім екстрагували ДХМ (3x). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (10,6 мг, кількісний вихід). Частину неочищеного залишку (1 г) очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи від 9: 1 до 1: 1 суміш сумішей гексанів: EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки, яке переносили безпосередньо на стадію 2. МС (apci) m/z = 188,1 (M + H-Boc).

[001453] Стадія 2: Отримання гідрохлориду етил 4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбоксилату. У розчин 1-(трет-бутил) 4-етил-4-(гідроксиметил)піперидин-1,4-дикарбоксилату (250 мг, 0,870 ммоль) в MeOH (1740 мкл) по краплях додавали 12 M $HCl_{(водн.)}$ (725мкл, 8,70 ммоль), потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли MeOH і випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок розтирали з EtOAc (5 мл) і ACN (5 мл), потім випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (195 мг, вихід 100%).

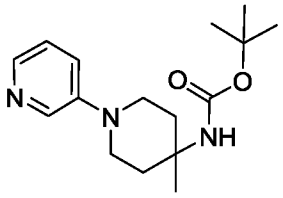
[001454] Інтермедіат R43



[001455] Метил 1-(4-бромофеніл)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-карбоксилат

[001456] У посудині під тиском, в розчин метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-карбоксилату (1,99 г, 7,70 ммоль) в діоксані (77 мл) додавали 1,4-дибромобензол (5,45 г, 23,1 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,705 г, 0,770 ммоль), (±)-BINAP (0,959 г, 1,54 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (7,53 г, 23,1 ммоль), потім продували $Ar_{(г)}$. Посудину герметизували і перемішували протягом 16 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою (2x), та насиченим водним розчином хлориду натрію (1x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 5-75% EtOAc в суміші гексанів як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (377,4 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 415,2 (M + 2 з патерном Br).

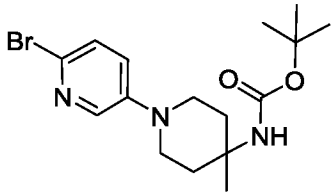
[001457] Інтермедіат R44



[001458] трет-Бутил (4-метил-1-(піридин-3-іл)піперидин-4-іл)карбамат

[001459] У трубці під тиском, через суспензію 3-бромопіридину (304,9 мкл, 3,165 ммоль), трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (678,2 мг, 3,165 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв.)}$ (2,062 г, 6,329 ммоль) в діоксані (15 мл) продували $N_{2(г)}$ протягом 5 хвилин, потім додавали X-phos (150,9 мг, 0,3165 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (144,9 мг, 0,1582 ммоль). Отриману суміш продували $N_{2(г)}$. Після герметизації посудини реакційну суміш перемішували протягом 60 год при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища отриману суспензію розбавляли водою (25 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50% ацетон / гексани) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (639,9 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 292,2 (M+H).

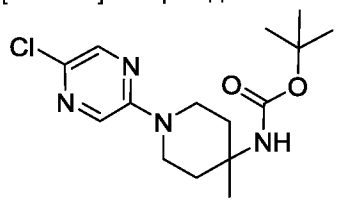
[001460] Інтермедіат R45



[001461] трет-Бутил (1-(6-бромопіридин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[001462] Розчин трет-бутил (4-метил-1-(піридин-3-іл)піперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R44; 50 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) охолоджували до 0°C, потім до нього додавали NBS (30,5 мг, 0,172 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при 0°C, і потім розбавляли водою. Двофазну суміш екстрагували ДХМ (2 × 1 мл). Об'єднані органічні екстракти частково концентрували, потім очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (0-90% ацетон / гексани) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (50,2 мг, вихід 79%). МС (apci) m/z = 372,2 (M+H).

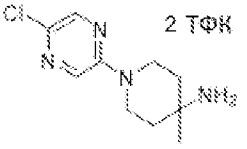
[001463] Інтермедіат R46



[001464] трет-Бутил (1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[001465] У герметичній посудині суміш трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамата (1,44 г, 6,71 ммоль), 2,5-дихлоропіразина (1,00 г, 6,71 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (4,64 г, 33,6 ммоль) в діоксані (67,1 мл) перемішували протягом 60 годин при 60°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища отриману суспензію розбавляли EtOAc, фільтрували через целіт, потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (657 мг, 30%). МС (apci) m/z = 327,1 (M+H).

[001466] Інтермедіат R47

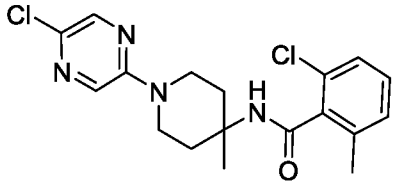


[001467] біс (2,2,2-Трифлуороацетат) 1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну

[001468] У суміш трет-бутил (1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (інтермедіат R46; 500 мг, 1,53 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали ТФК (0,25 мл, 3,27 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища,

після чого концентрували суміш при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (696 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 227,1 (M+H).

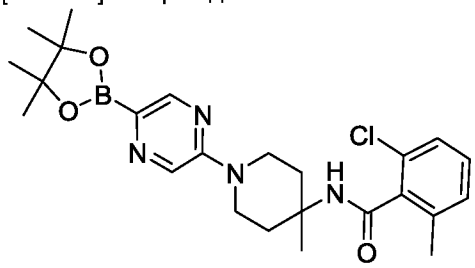
[001469] Інтермедіат R48



[001470] 2-Хлоро-N-(1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[001471] У розчин біс (2,2,2-трифлуороацетату) 1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну (інтермедіат R47; 596 мг, 1,31 ммоль) в ДХМ (26 мл) послідовно додавали 2-хлоро-6-метилбензойної кислоту (1,345 г, 7,89 ммоль), HATU (1,999 г, 5,26 ммоль) і DIEA (4,6 мл, 26,3 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-60% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (360 мг, 72%). МС (apci) m/z = 379 (M+H).

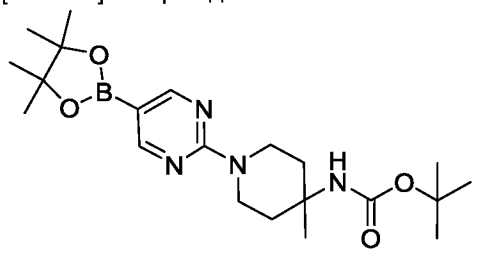
[001472] Інтермедіат R49



[001473] 2-Хлоро-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-іл)піперидин -4-іл)бензамід

[001474] У посудині під тиском через суміш 2-хлоро-N-(1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (інтермедіат R48; 730 мг, 1,92 ммоль), біс(пінаколато)диборону (4,888 г, 19,2 ммоль), KOAc (944 мг, 9,62 ммоль) і $PdCl_2$ (dppf) • CH_2Cl_2 (157 мг, 0,192 ммоль), в діоксані (19,25 мл) продували Ar (г). Посудину герметизували, і суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і фільтрували через фільтр GF/F. Фільтрат випаровували при зниженому тиску і залишок розтирали з пентаном (50 мл). Отриману суспензію обробляли ультразвуком протягом 4 хвилин, потім фільтрували. Тверду речовину збирали з отриманням вказаної в заголовку сполуки (980 мг, вихід 54%). МС (apci) m/z = 389,1 (M+H).

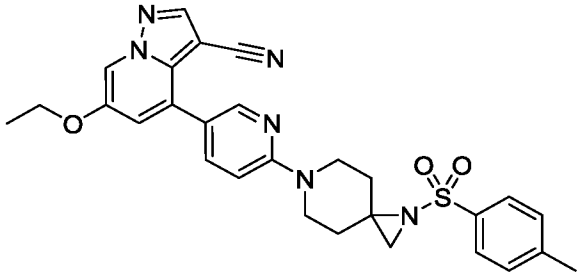
[001475] Інтермедіат R50



[001476] трет-Бутил (4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамат

[001477] У посудину під тиском додавали трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (0,23 г, 1,1 ммоль), 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин (0,2 г, 0,89 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (944 мг, 9,62 ммоль) і діоксан (8,9 мл). Посудину герметизували, і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш залишали у вигляді суспензії (тобто без подальшої обробки, очищення або виділення), що містить вказану в заголовку сполуку (передбачувано 370 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 419,3 (M+H).

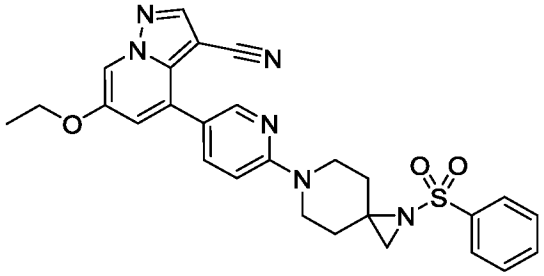
[001478] Інтермедіат R51



[001479] 6-Етокси-4-(6-(1-тозил-1,6-діазаспіро[2,5]октан-6-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001480] Суміш 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P56, 78, 5 мг, 0,200 ммоль), TsCl (114 мг, 0,600 ммоль), DMAP (4,89 мг, 0,0400 ммоль) і TEA (139 мкл, 1,00 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемішували протягом 1, 5 год при температурі навколишнього середовища перед додаванням додаткової кількості TsCl (38 мг, 0,20 ммоль). Після перемішування протягом додаткових 15 годин при температурі навколишнього середовища отриману суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (55 мг, вихід 52%). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H), 551,2 (M+Na).

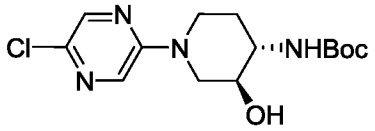
[001481] Інтермедіат R52



[001482] 6-Етокси-4-(6-(1-(фенілсульфоніл)-1,6-діазаспіро[2,5]октан-6-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001483] У суспензію 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P56, 40 мг, 0,10 ммоль) і TEA (57 мкл, 0,41 ммоль) в ДХМ (2 мл) послідовно додавали бензолсульфонілхлорид (33 мкл, 0,25 ммоль) і DMAP (1,2 мг, 0,01 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 22 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (0-70% EtOAc в гексані), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (26 мг, вихід 50%). МС (apci) m/z = 515,2 (M+H), 537,1 (M+Na).

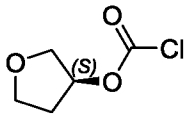
[001484] Інтермедіат R53



[001485] Трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-хлоропіразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат

[001486] Розчин 2,5-дихлоропіразину (217 мг, 1,46 ммоль), трет-бутил ((3S, 4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (300 мг, 1,387 ммоль) і K_2CO_3 (575 мг 2,25 ммоль) в ДМСО (2,3 мл) перемішували при 90°C протягом 12 годин, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (15 мл), сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищену речовина очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15% MeOH/ДХМ) з наступною хроматографією з оберненою фазою (0-98% MeCN / вода). Фракції, що містять продукт, об'єднували, випаровували для видалення більшої частини ACN, розбавляли насиченим розчином $NaHCO_3$ (15 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (15 мл), і сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (180,7 мг, вихід 40%). МС (apci) m/z = 329,2 (M+H).

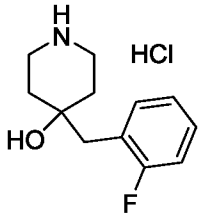
[001487] Інтермедіат R54



[001488] (S)-Тетрагідрофуран-3-іл карбонохлоридат

[001489] Розчин трифосгену (111 мг, 0,375 ммоль) в ДХМ (284 мкл) перемішували при 0°C, одночасно додаючи по краплях (S)-тетрагідрофуран-3-ол (100 мг, 1,13 ммоль) і розчин піридину (91,8 мкл, 1,13 ммоль) в ДХМ (0,15 мл). Отриману суміш перемішували протягом 1,5 год при 0°C, потім протягом додаткових 0,5 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш фільтрували для видалення твердих піридиніевих солей. Фільтрат, що містить вказану в заголовку сполуку в ДХМ, збирали і використовували без додаткового очищення на наступних стадіях, припускаючи кількісний вихід.

[001490] Інтермедіат R55

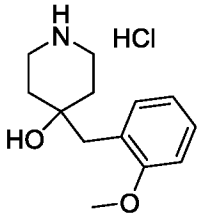


[001491] Гідрохлорид 4-(2-флуоробензил)піперидин-4-олу

[001492] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(2-флуоробензил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату. У розчин (2-флуоробензил)магній хлориду (0,5 М в Et_2O, 2,4 мл, 1,227 ммоль), охолоджений до -78°C, додавали трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (203,7 мг, 1,022 ммоль) порціями. Реакційній суміші давали поступово нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в ДХМ і промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар випаровували і неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-70% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (143,9 мг, 45,5%). МС (apci) m/z = 210,2 (M + H-Boc).

[001493] Стадія 2: Отримання гідрохлориду 4-(2-флуоробензил)піперидин-4-олу. У розчин трет-бутил-4-(2-флуоробензил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (143,9 мг, 0,4651 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додавали конц. HCl (0,038 мл, 0,46 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Видалення розчинника при зниженому тиску приводило до зазначеного в заголовку продукту у вигляді безбарвного масла (114 мг, вихід 99%). МС (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001494] Інтермедіат R56

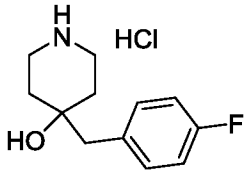


[001495] Гідрохлорид 4-(2-метоксибензил)піперидин-4-олу

[001496] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-гідрокси-4-(2-метоксибензил)піперидин-1-карбоксилату. У розчин (2-метоксибензил)магнію хлориду (0,25 М в 2-метилтетрагідрофурані, 4,8 мл, 1,2 ммоль), охолоджений до -78°C, додавали трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (207,0 мг, 1,04 ммоль) порціями. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2 год, і додавали насичений. $NH_4Cl_{(водн.)}$. Після поділу фаз водний шар екстрагували EtOAc (3x). Органічні екстракти об'єднували, сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-70% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (64,1 мг, 19%). МС (apci) m/z = 222,2 (M + H-Boc).

[001497] Стадія 2: Отримання гідрохлориду 4-(2-метоксибензил)піперидин-4-олу. Зазначений в заголовку продукт (51 мг, 99%) отримували відповідно до методики, описаної для отримання інтермедіата R55, Стадія 2: МС (apci) m/z = 222,2 (M+H).

[001498] Інтермедіат R57

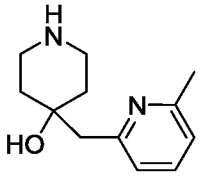


[001499] Гідрохлорид 4-(4-флуоробензил)піперидин-4-олу

[001500] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(4-флуоробензил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату. У розчин (4-флуоробензил)магній хлориду (0,5 М в 2-метилтетрагідрофурані, 7,5 мл, 3,75 ммоль), охолоджений до 0°С, додавали трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (496, 4 мг, 2,49 ммоль) порціями. Суміш перемішували при 0°С протягом 30 хв, і потім додавали насичений. $NH_4Cl_{(водн.)}$. Після поділу фаз водний шар екстрагували EtOAc (3х). Органічні екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-70% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (950,5 мг, 73%). МС (apci) m/z = 210,2 (M + H-Boc).

[001501] Стадія 2: Отримання гідрохлориду 4-(2-метоксибензил)піперидин-4-олу. Зазначений в заголовку продукт (51 мг, 99%) отримували відповідно до методики, описаної для отримання інтермедіата R55, Стадія 2: МС (apci) m/z = 210,1 (M + H).

[001502] Інтермедіат R58

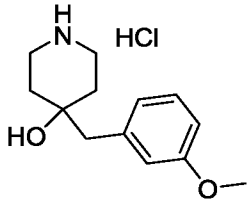


[001503] 4-((6-Метилпіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол

[001504] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-гідрокси-4-((6-метилпіридин-2-іл)метил)піперидин-1-карбоксилату. У колбу, яку сушили при зниженому тиску при нагріванні, додавали 2,6-диметилпіридин (0,06 мл, 0,5 ммоль) і сухий ТГФ (1,1 мл) в атмосфері аргону. Після охолодження до -78°С додавали н-BuLi (2,5 М в ТГФ, 0,17 мл, 0,43 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до 0°С, потім знову охолодили до -78°С і додали 1-бензилпіперидин-4-он (66 мг, 0,33 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин, потім її розподіляли між ДХМ і водою. Після поділу фаз і екстракції водної фази ДХМ (2х), органічні екстракти об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% MeOH в ДХМ), з отриманням вказаної в заголовку сполуки (73 мг, 71% вихід). МС (apci) m/z = 307,2 (M+H).

[001505] Стадія 2: Отримання 4-((6-метилпіридин-2-іл)метил)піперидин-4-олу. Суміш трет-бутил-4-гідрокси-4-((6-метилпіридин-2-іл)метил)піперидин-1-карбоксилату (73 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (3 мл) і ТФК (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, перш її сконцентрувати. Залишок розчиняли в мінімальній кількості MeOH і пропускали через шар смоли P1-HCO3. Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаного в заголовку продукту з кількісним виходом. МС (apci) m/z = 207,1 (M+H).

[001506] Інтермедіат R59

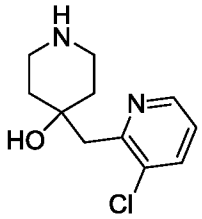


[001507] Гідрохлорид 4-(3-метоксибензил)піперидин-4-олу

[001508] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-гідрокси-4-(3-метоксибензил)піперидин-1-карбоксилату. У розчин (3-метоксибензил)магній хлориду (0,25 М в 2-метилтетрагідрофурані, 15 мл, 3,75 ммоль), охолоджений до 0°С, порціями додавали трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (678 мг, 3,40 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі, і потім додавали насичений. $NH_4Cl_{(водн.)}$. Після поділу фаз водний шар екстрагували EtOAc (3х). Органічні екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-70% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (1,09 г). МС (apci) m/z = 222,2 (M + H-Boc).

[001509] Стадія 2: Отримання гідрохлориду 4-(3-метоксибензил)піперидин-4-олу. Зазначений в заголовку продукт отримували відповідно до методики, описаної для отримання інтермедіата R55, Стадія 2: МС (apci) m/z = 222,1 (M+H).

[001510] RE23649-093

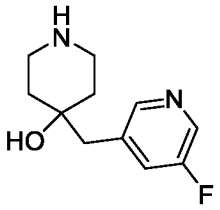


[001511] 4-((3-Хлоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол

[001512] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-((3-хлоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату. Через розчин 3-хлоро-2-метилпіридину (64,2 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (1 мл) продували N_2 і охолоджували до -78°С перед додаванням н-бутиллітію (2,5 М ТГФ, 0, 16 мл, 0,41 ммоль) по краплям. Після перемішування при -78°С протягом 45 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин, потім знову охолоджували до -78°С. Розчин трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (74,2 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) додавали по краплях. Після перемішування протягом 2 годин при -78°С суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 днів. Потім реакційну суміш розподіляли між EtOAc і насич. $NH_4Cl_{(водн.)}$. Після поділу фаз водний шар екстрагували EtOAc (3х). Органічні екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (103,5 мг, 85%). МС (apci) m/z = 227,1 (M + H-Boc).

[001513] Стадія 2: Отримання 4-((3-хлоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-олу. У розчин трет-бутил 4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (103,5 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали ТФК (1, 5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після видалення розчинника при зниженому тиску до залишку додавали $NaHCO_{3(нас.)}$ і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1 (4х). Об'єднані органічні екстракти пропускали через фільтр з роздільником фаз і концентрували, з одержанням вказаного в заголовку продукту у вигляді безбарвного масла (71,1 мг, 99%). МС (apci) m/z = 227,1 (M+H).

[001514] Інтермедіат R61



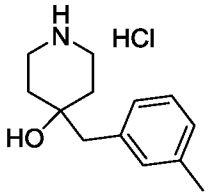
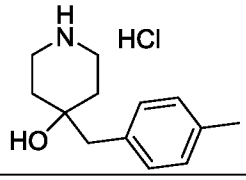
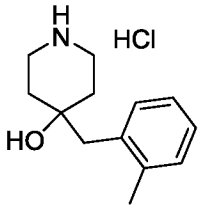
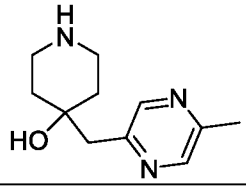
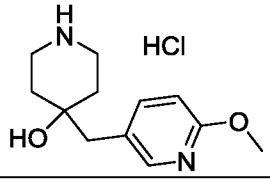
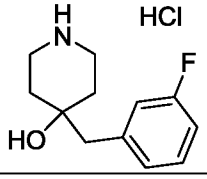
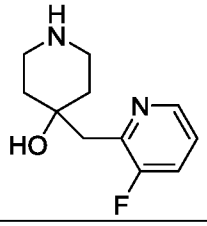
[001515] 4-((5-Флуоропіридин-3-іл)метил)піперидин-4-ол

[001516] Стадія 1: Отримання трет-бутил 4-((5-флуоропіридин-3-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату. Через розчин 3-флуоро-5-метилпіридину (279 мг, 2,51 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) продували N_2 і охолоджували до -78°С перед додаванням бутиллітію (2,5 М ТГФ, 0,79 мл, 1,99 ммоль) по краплям. Після 5-хвилинного перемішування по краплях додавали розчин трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (359,7 мг, 1,805 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) і перемішування продовжували ще 5 хвилин. Потім додавали нас. $NH_4Cl_{(водн.)}$ і фільтрували. Після поділу фаз органічний шар промивали водою, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (104,9 мг, 18,7%). МС (apci) m/z = 211,1 (M + H-Boc).

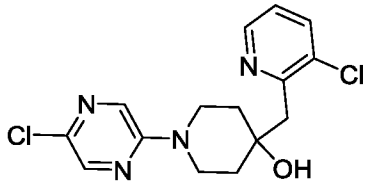
[001517] Стадія 2: Отримання 4-((5-флуоропіридин-3-іл)метил)піперидин-4-олу. Зазначений в заголовку продукт отримували відповідно до методики, описаної для отримання інтермедіата R60, Стадія 2: МС (apci) m/z = 211,2 (M+H).

[001518] Сполуки таблиці R1 були отримані з використанням способів, аналогічних описаним для отримання інтермедіата R56 (спосіб A), інтермедіата R57 (спосіб B), інтермедіата R60 (спосіб C), інтермедіата R55 (спосіб D) або інтермедіата R58 (спосіб E), використовуючи відповідний реагент і умови хроматографії для етапу 1.

Таблиця R1

Інтермедіат	Спосіб	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
R62	A		Гідрохлорид 4-(3-метилбензил)піперидин-4-олу	206,2 (M + H)
R63	A		Гідрохлорид 4-(4-метилбензил)піперидин-4-олу	206,3 (M + H)
R64	B		Гідрохлорид 4-(2-метилбензил)піперидин-4-олу	206,2 (M + H)
R65	C		4-((5-Метилпіразин-2-іл)метил)піперидин-4-ол	208,2 (M + H)
R66	C		Гідрохлорид 4-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)піперидин-4-олу	223,1 (M + H)
R67	D		Гідрохлорид 4-(3-флуоробензил)піперидин-4-олу	210,2 (M + H)
R68	E		4-((3-Флуоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол	211,2 (M + H)

[001519] Інтермедіат R69

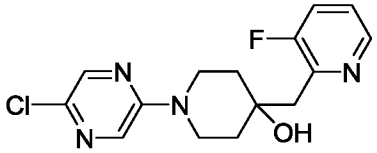


[001520] 1-(5-Хлоропіразин-2-іл)-4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол

[001521] У розчин 4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)піперидин-4-олу (R60, 222,0 мг, 0,98 ммоль) і 2,5-дихлоропіразину (145,9 мг, 0,98 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали DIEA (0,86 мл, 4,90 ммоль) і перемішували при 100°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли H_2O і екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4: 1 (3-х). Органічні

екстракти об'єднували і випаровували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-80% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (206,7 мг, 62%). МС (apci) m/z = 339,1 (M+H).

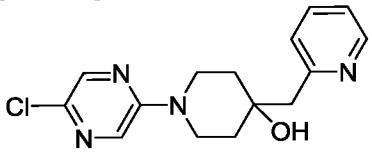
[001522] Інтермедіат R70



[001523] 1-(5-Хлоропіразин-2-іл)-4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол

[001524] Зазначений в заголовку продукт (460 мг, 59%) отримували відповідно до методики, описаної для отримання інтермедіата R69, замінюючи 4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол на 4-((3 -флуоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол (інтермедіат R68). МС (apci) m/z = 323,1 (M+H).

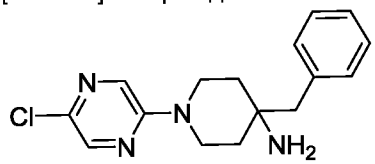
[001525] Інтермедіат R71



[001526] 1-(5-Хлоропіразин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-ол

[001527] Зазначений в заголовку продукт (550 мг, 96%) отримували відповідно до методики, описаної для отримання інтермедіата R69, замінюючи 4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол на дигідрохлорид 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-олу. МС (apci) m/z = 305,1 (M+H).

[001528] Інтермедіат R72



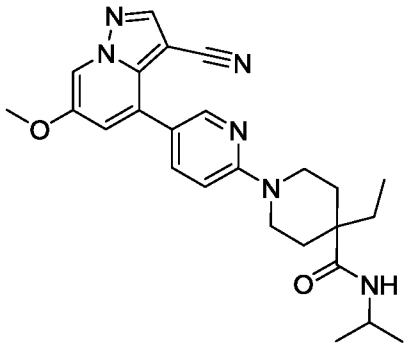
[001529] 4-Бензил-1-(5-хлоропіразин-2-іл)піперидин-4-амін

[001530] Стадія 1: Отримання біс (2,2,2-трифлуороацетату) 4-бензилпіперидин-4-аміну Суміш трет-бутил-4-аміно-4-бензилпіперидин-1-карбоксилату (210 мг, 0,723 ммоль) в ДХМ (2 мл) і ТФК (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ~ 3 годин, потім випаровували з отриманням вказаної в заголовку сполуки, припускаючи кількісний вихід. МС (apci) m/z = 191,2 (M+H).

[001531] Стадія 2: Отримання 4-бензил-1-(5-хлоропіразин-2-іл)піперидин-4-аміну У розчин 2,5-дихлоропіразину (0,1316 мл, 0,7243 ммоль) в ДМСО (10 мл) додавали K_2CO_3 (300, 3 мг, 2,173 ммоль), і потім біс(2,2, 2-трифлуороацетат) 4-бензилпіперидин-4-аміну (303 мг, 0,72 ммоль). Реакційну суміш герметизували і нагрівали при 75°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc (10 мл) і водою (20 мл). Після поділу фаз водний шар екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні екстракти випаровували і використовували безпосередньо на наступному етапі. МС (apci) m/z = 303,1 (M+H).

[001532] Синтетичні приклади

[001533] Приклад 1

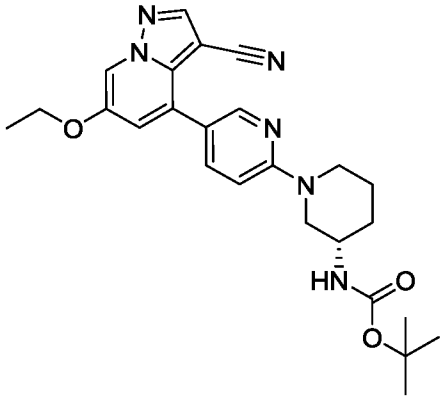


[001534] 1-(5-(3-Ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-етил-N-ізопропілпіперидин-4-карбоксамід

[001535] При перемішуванні, в розчин 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрила (інтермедіат P1, стадія 6, частина B; 20 мг, 0,0793 ммоль) в діоксані (33,7 мл)

додавали (6-(4-етил-4-(ізопропілкарбамоіл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)боронову кислоту (інтермедіат R3; 38,0 мг, 0,119 ммоль) і 2 М $K_2CO_{3(водн.)}$ (79,3 мкл, 0,159 ммоль)). Суміш продували $N_{2(г)}$ протягом 5 хвилин, потім додавали X-Phos (7,56 мг, 0,0159 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (3,63 мг, 0,00397 ммоль) і знову продували $N_{2(г)}$ протягом додаткових 5 хв. Отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і двофазну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ в EtOAc як градієнт елюента) приводило до очищеної вказаної в заголовку сполуки (29,2 мг, вихід 82%). МС (apci) m/z = 447,2 (M+H).

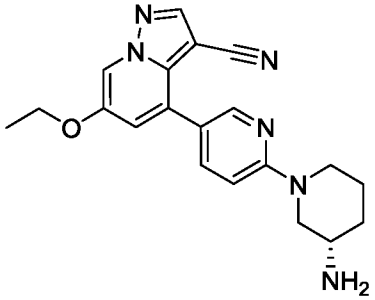
[001536] Приклад 2



[001537] трет-Бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамат

[001538] У суспензію 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6; 0,086 г, 0,30 ммоль) в ДМСО (709 мкл) додавали трет -бутил (S)-піперидин-3-ілкарбамат (180 мг, 0,91 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (170 мг, 1,2 ммоль) і перемішували протягом ночі при 110°С. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, і потім розбавляли ДХМ. pH отриманої суміші доводили до pH близько 7 додаванням насиченого $NH_4Cl_{(водн.)}$. Двофазну суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-15% MeOH/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (94 мг, 67% вихід). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

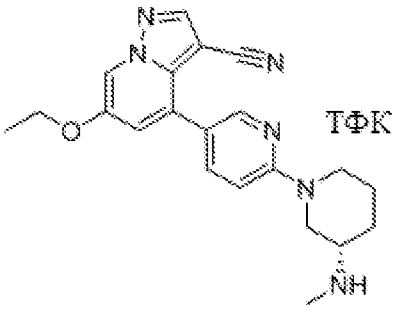
Приклад 3



[001539] (S)-4-(6-(3-Амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001540] У розчин трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату (приклад 2; 10 мг, 0,0216 ммоль) в ДХМ (500 мкл) додавали ТФК (49,7 мкл, 0,6486 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C18 (20-80% ACN/вода з 0,1% мурашиної кислотою як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (5,7 мг, вихід 73%). МС (apci) m/z = 363,2 (M+H).

[001541] Приклад 4

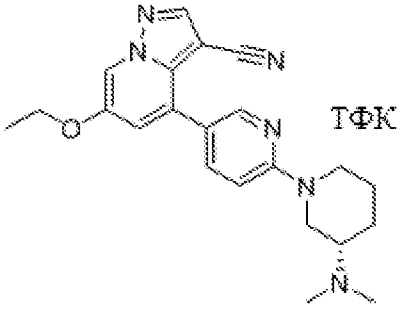


[001542] (S)-6-Етокси-4-(6-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (сіль ТФК)

[001543] Стадія 1: Отримання 2,2,2-трифлуороацетату трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)(метил)карбамату. У розчин трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату (приклад 2; 0,026 г, 0,0562 ммоль) в DMA (250 мкл) додавали TEA (94 мкл, 0,675 ммоль) і розчин йодметану (1 крапля, приблизно 3,5 мкл, 0562 ммоль) в DMA (250 мкл). Реакційну суміш перемішували 2 год при температурі навколишнього середовища перед додаванням додаткової кількості йодометану (2 краплі, приблизно 7 мкл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при 0°C. Через недостатню швидкість реакції в реакційну суміш додавали NaH (60% в мінеральному маслі; 3 мг, 0,125 ммоль). Отриману суміш перемішували 6 год при температурі навколишнього середовища, і потім додавали додаткову кількість йодометану (4 краплі, приблизно 14 мкл, 2,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, і потім виливали у воду в ДХМ. Отриману двофазну суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,01% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (13,7 мг, вихід 51%).. МС (apci) m/z = 477,3 (M+H).

[001544] Стадія 2: Отримання (S)-6-етокси-4-(6-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 2,2,2-трифлуороацетату трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин -3-іл)(метил)карбамату (стадія 1, 13,7 мг, 0,0288 ммоль) в ДХМ (500 мкл) додавали ТФК (22,0 мкл, 0,288 ммоль) і перемішували протягом 5 годин при температурі навколишнього середовища . Реакційну суміш розбавляли MeOH (1 мл) і очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,01% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (9,7 мг, вихід 90 %). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

[001545] Приклад 5

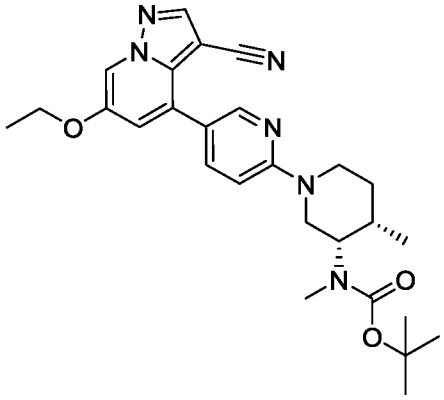


[001546] (S)-4-(6-(3-(Диметиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (Сіль ТФК)

[001547] Розчин трет-бутил (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату (Приклад 2; 20 мг, 0,0432 ммоль) і формальдегіду (130 мкл, 0,140 ммоль) в мурашиній кислоті (326 мкл) перемішували 4 години при температурі навколишнього середовища, і потім ще 2 години при 90°C. Через недостатню швидкість реакції в реакційну суміш додавали NaH (60% в мінеральному маслі; 3 мг, 0,125 ммоль). В отриману суміш додавали насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$. Отриману двофазну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з

0,01% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (5,5 мг, вихід 33%). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

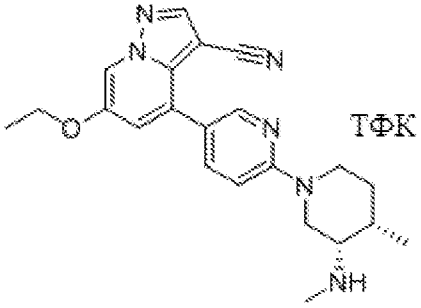
[001548] Приклад 6



[001549] трет-Бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-3-іл)(метил)карбамат

[001550] У суспензію 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6; 0,060 г, 0,21 ммоль) в ДМСО (1,0 мл) додавали трет-бутилметил ((3S, 4S)-4-метилпіперидин-3-іл)карбамат (97 мг, 0,43 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (120 мг, 0,85 ммоль) і перемішували протягом 10 годин при 90°C . Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, і потім додавали суміш води і насиченого розчину $NH_4Cl_{(водн.)}$ в співвідношенні 1: 1 отриману суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (20-90% ACN/вода як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (63 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 491,3 (M+H).

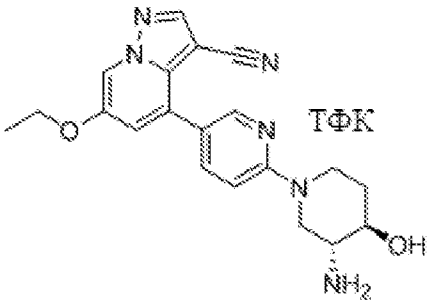
[001551] Приклад 7



[001552] 6-Етокси-4-(6-((3S, 4S)-4-метил-3-(метиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (сіль ТФК)

[001553] У суспензію трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-3 іл)(метил)карбамату (приклад 6; 63 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали ТФК (98,3 мкл, 1,284 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,01% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (41,1 мг, вихід 82%). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

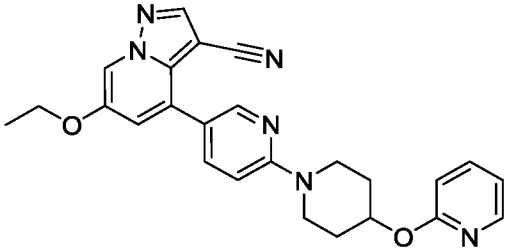
[001554] Приклад 8



[001555] 2,2, 2-Трифлуороацетат 4-(6-((3R, 4R)-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин- 3-карбонітрилу

[001556] У суспензію 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6; 87 мг, 0,31 ммоль) в ДМСО (3,0 мл) додавали трет-бутил ((3R, 4R)-4- гідроксипіперидин-3-іл)карбамат (200 мг, 0,92 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (170 мг, 1,2 ммоль) і перемішували протягом ночі при 110°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ, і pH суміші доводили до приблизно 7 за допомогою додавання насиченого $NH_4Cl_{(водн.)}$. Отриману двофазну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (10-85% ACN в воді з 0,01% ТФК як градієнт елюента) з отриманням суміші 2: 1 вказаної в заголовку сполуки з Boc захищеною зазначеною в заголовку сполукою. Потім суміш очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18. (5-95% ACN в воді з 0,1 мас./мас. ТФК) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (15 мг, 13% вихід). МС (apci) m/z = 379,1 (M+H).

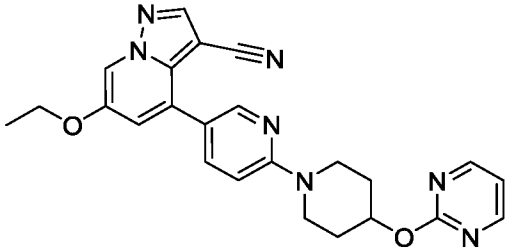
[001557] Приклад 9



[001558] 6-Етокси-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001559] Суспензію 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6; 30 мг, 0,11 ммоль), 2-(піперидин-4-ілокси))піридину (28,4 мг, 0,159 ммоль) і TEA (44 мкл, 0,319 ммоль) в DMA (500 мкл) перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і виливали у воду. Отриману двофазну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (23,6 мг, 50% вихід). МС (apci) m/z = 441,2 (M+H).

[001560] Приклад 10

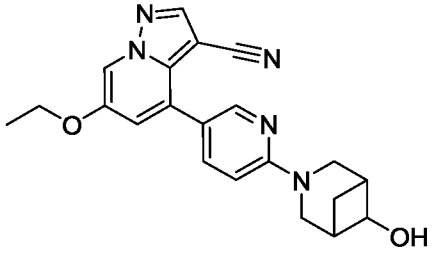


[001561] 6-Етокси-4-(6-(4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001562] Зазначену в заголовку сполуку (18,6 мг, вихід 40%) отримували і очищали, використовуючи методику, аналогічну методиці, описаної в прикладі 9, замінюючи 2-(піперидин-

4-ілокси)піридин на 2-(піперидин-4-ілокси)піримідин. МС (apci) m/z = 442,3 (M+H).

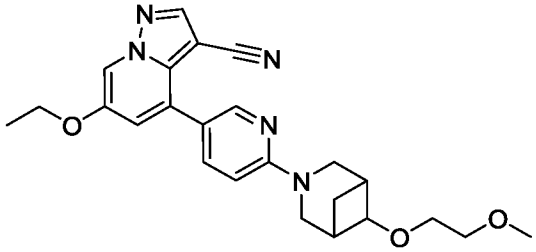
[001563] Приклад 11



[001564] 6-Етокси-4-(6-(6-гідрокси-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001565] Зазначену в заголовку сполуку отримували, виділяли і обробляли, використовуючи методики, аналогічні описаним в прикладі 6, замінюючи трет-бутил ((3R, 4R)-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамат на 3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-ол. Сирий залишок суспендували в 19: 1 Et_2O: MeOH, і отриману суспензію фільтрували, одержуючи очищену вказану в заголовку сполуку (73,2 мг, вихід 61%). МС (apci) m/z=376,2 (M+H).

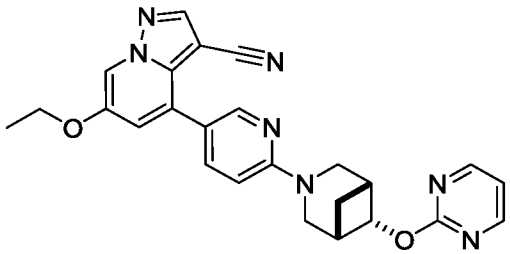
[001566] Приклад 12



[001567] 6-Етокси-4-(6-(6-(2-метоксиетокси)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001568] У холодну (0°C) суспензію 6-етокси-4-(6-(6-гідрокси-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (приклад 11; 15 мг, 0,040 ммоль) в DMA (500 мкл) додавали NaH (3 мг, 0,12 ммоль). Отриманій суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища перед додаванням 1-бромо-2-метоксиетану (56 мг, 0,40 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 90°C реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і виливали у воду. Отриману суміш розбавляли додатковою кількістю води і насиченого водного розчину хлориду натрію і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-15% MeOH/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7,7 мг, 44% вихід). МС (apci) m/z = 434,2 (M+H).

[001569] Приклад 13

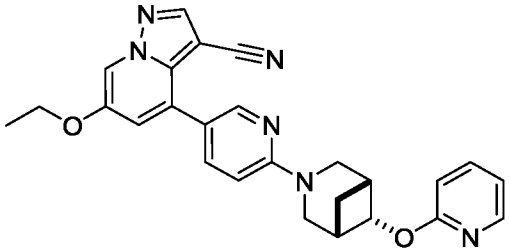


[001570] 6-Етокси-4-(6-((відн- 1R, 5S, 6R)-6-(піримідин-2-ілокси)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразол[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001571] До холодної (0°C) суспензії 6-етокси-4-(6-(6-гідрокси-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (приклад 11; 20 мг, 0,0533 ммоль) в ДМСО (500 мкл) додавали NaH (2,6 мг, 0,107 ммоль). Отриманій суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища і додавали 2-хлоропіримідин (18,3 мг (0,160 ммоль). Після перемішування протягом 0,5 год при 50°C реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали в неї по краплях воду. Отриману суміш розбавляли додатковою кількістю води і насиченого водного розчину хлориду натрію і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-15% MeOH/EtOAc як

градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (13,9 мг, 58% вихід). МС (apci) m/z = 454,2 (M+H).

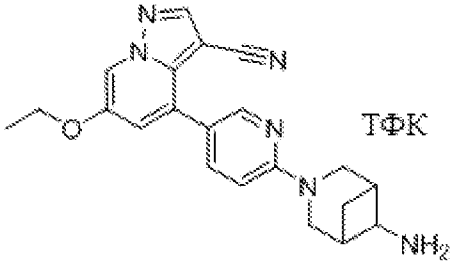
[001572] Приклад 14



[001573] 6-Етокси-4-(6-((відн- 1R, 5S, 6R)-6-(піридин-2-ілокси)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразол[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001574] Зазначену в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 13, замінюючи 2-хлорпіримідин на 2-хлорпіридин. Очистка за допомогою хроматографії на силікагелі (40-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) приводила до очищеної вказаної в заголовку сполуки (11,3 мг, вихід 47%). (МС (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[001575] Приклад 15

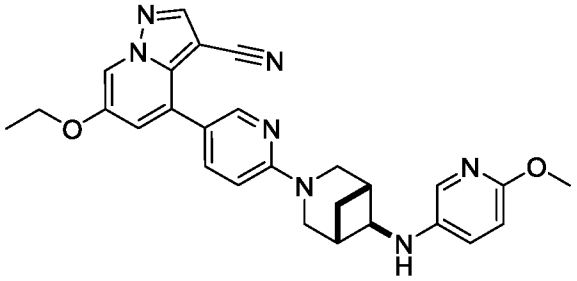


[001576] (4-(6-(6-Аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (сіль ТФК))

[001577] Стадія 1: Отримання трет-бутил (3-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату. Суспензію 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6; 0,065 г, 0,23 ммоль), трет-бутил (3 азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату (98 мг, 0,46 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (130 мг, 0,92 ммоль) в ДМСО (500 мкл) перемішували протягом ночі при 90°С. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і виливали у воду. Отриману двофазну суміш розбавляли додатковою кількістю води і насиченого водного розчину хлориду натрію і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (40-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7,3 мг, вихід 67%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001578] Стадія 2: Отримання 2, 2,2-трифлуороацетату 4-(6-(6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил (3-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату (90 мг, 0,1896 ммоль) в ДХМ (1,25 мл) додавали ТФК (581 мкл, 7,59 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі С18 (5-95% ACN в воді з 0,01% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (8,72 мг). МС (apci) m/z = 375,2 (M+H).

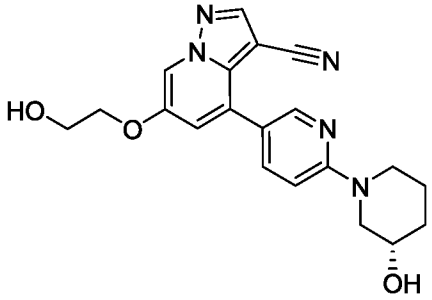
[001579] Приклад 16



[001580] 6-Етокси-4-(6-((відн- 1R, 5S, 6S)-6 -((6-метоксипіридин-3-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001581] У суспензію 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6; 64,4 мг, 0,228 ммоль), 2,2,2-трифлуороацетату N-(6-метоксипіридин-3) іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-аміну (інтермедіат R8; 25 мг, 0,114 ммоль) в ДМСО (500 мкл) додавали $K_2CO_{3(тв)}$ (63,0 мг, 0,456 ммоль) і перемішували протягом ночі при 90°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і виливали у воду. Отриману двофазну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (10,2 мг, 19% вихід). МС (apci) m/z = 482,3 (M+H).

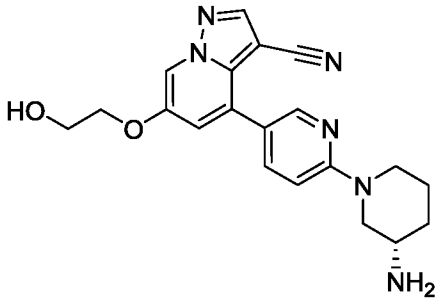
[001582] Приклад 17



[001583] (S)-6-(2-Гідроксиетокси)-4-(6-(3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001584] У розчин 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р26; 30 мг, 0,073 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) додавали гідрохлорид (S)-3-гідроксипіперидину (0,050 г, 0,36 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (40 мг, 0,29 ммоль) і перемішували 2 години при 110°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду. Отриману суспензію фільтрували і виділені тверді речовини очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7,5 мг, вихід 27%). МС (apci) m/z = 380,1 (M+H).

[001585] Приклад 18

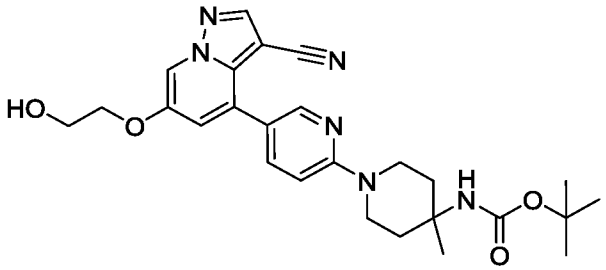


[001586] (S)-4-(6-(3-Амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001587] У розчин 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р26; 60 мг, 0, 15 ммоль) в ДМСО (2,9 мл) додавали (S)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин (0,12 г, 0,58 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (80 мг, 0,58 ммоль) і перемішували протягом 1 години при 110°С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш нейтралізували додаванням 1 М $HCl_{(водн.)}$.

Отриману суспензію екстрагували ДХМ, і органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH у ДХМ як градієнт елюента) з отриманням Boc-захищеної вказаної в заголовку сполуки. Boc-захищену сполуку розчиняли в ДХМ (3 мл), потім додавали 4 N HCl в діоксані (3 мл). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% [20% MeOH, 2% NH_4OH, 78% ДХМ] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (20 мг, 35% вихід). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

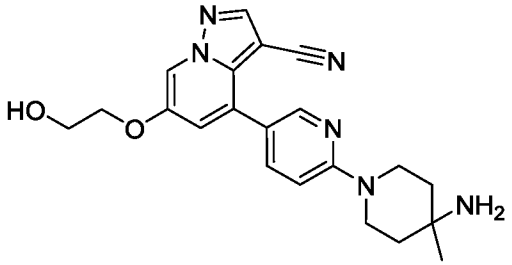
[001588] Приклад 19



[001589] трет-Бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[001590] Розчин 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P26; 111 мг, 0,269 ммоль) і трет-бутил N-(4-метил-4-піперидил)карбамату (173 мг, 0,807 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) перемішували протягом 1 години при 110°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду. Отриману суспензію фільтрували і тверді речовини збирали з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (65 мг, вихід 49%). МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

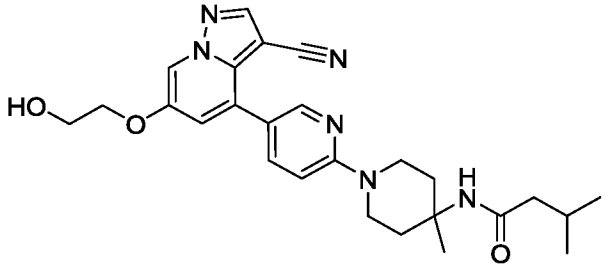
[001591] Приклад 20



[001592] 4-(6-(4-Аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001593] У розчин трет-бутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідроксиетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)карбамату (приклад 19; 45 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали 4 н. HCl в діоксані (3 мл, 12 ммоль) і перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді солі HCl. Сіль розчиняли в MeOH, фільтрували через фільтр Agilent PL-HCO3 MP SPE (для нейтралізації солі HCl) і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 84%). МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[001594] Приклад 21

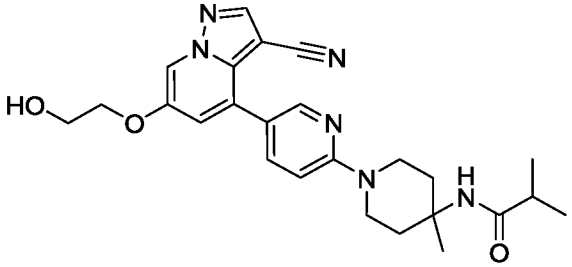


[001595] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[001596] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-

гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (приклад 20 ; 15 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (191 мкл) послідовно додавали DIEA (20 мкл, 0,11 ммоль) і ізовалерілхлорид (5,1 мкл, 0,042 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (4,8 мг, 26% вихід). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

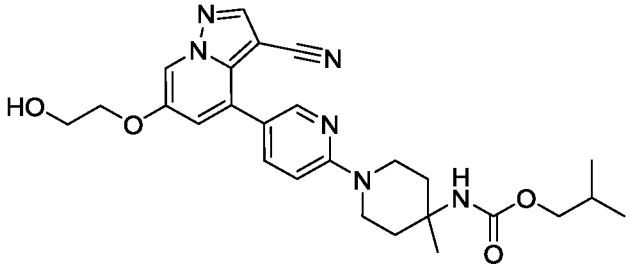
[001597] Приклад 22



[001598] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)ізобутирамід

[001599] Зазначену в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 21, замінюючи ізовалерілхлорид ізобутирилхлоридом і використовуючи 5 еквівалентів DIE. Після очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% MeOH у ДХМ як градієнт елюента) отримували очищену вказану в заголовку сполуку (3,8 мг, 21% вихід). МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

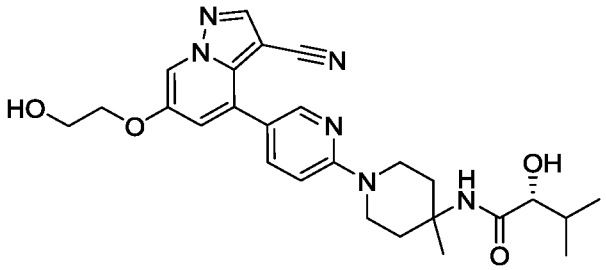
[001600] Приклад 23



[001601] Ізобутил (1-(5-(3-ціано-6-(2-гідроксиетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[001602] Зазначену в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 21, замінюючи ізовалерилхлорид ізобутилхлорформіатом (1 еквівалент). Після очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% MeOH у ДХМ як градієнт елюента) отримували очищену вказану в заголовку сполуку (6,6 мг, 35% вихід). МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[001603] Приклад 24

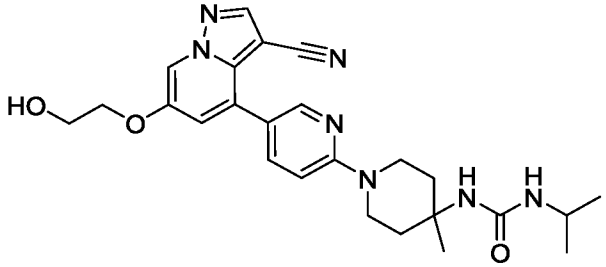


[001604] (R)-N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-гідрокси-3-метилбутанамід

[001605] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (приклад 20 ; 15 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (764 мкл) додавали (R)-2-гідрокси-3-метилбутановую кислоту (5,42 мг, 0,0459), HATU (17,4 мг, 0,0459 ммоль) і DIEA (26,6 мкл, 0,153 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Суміш випаровували при зниженому тиску, і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки, забрудненої DIEA. Забруднений залишок розподіляли між MTBE і насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,6 мг, 9% вихід). МС (apci) m/z = 493,2

(M+H).

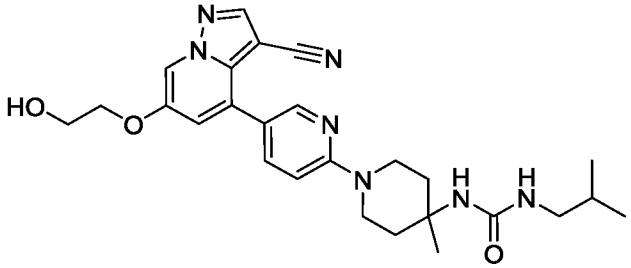
[001606] Приклад 25



[001607] 1-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)- 3-ізопропілсечовина

[001608] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (приклад 20 ; 15 мг, 0,038 ммоль) в безводному DMA (191 мкл) послідовно додавали DIEA (20,0 мкл, 0,115 ммоль) і ізопропілізоціанат (3,78 мкл, 0,0382 ммоль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль розчиняли в MeOH, фільтрували через Agilent PL-HCO3 MP SPE для нейтралізації і фільтрат випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (4,15 мг, вихід 23%). МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

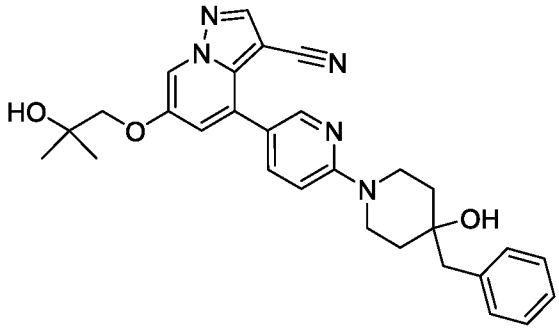
[001609] Приклад 26



[001610] 1-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідроксиетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-ізобутилсечовина

[001611] Зазначену в заголовку сполуку (2,0, 11% вихід) отримували, очищали і нейтралізували, використовуючи методику, аналогічну описаної в прикладі 25, замінюючи ізопропілізоціанат 1-ізоціанато-2-метилпропаном. МС (apci) m/z = 492,3 (M+H).

[001612] Приклад 27

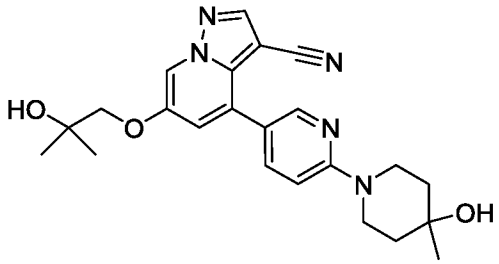


[001613] 4-(6-(4-Бензил-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001614] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 29,3 мг, 0,0898 ммоль), 4-бензилпіперидин-4-олу (25,8 мг, 0,135 ммоль) і TEA (37,5 мкл, 0,269 ммоль) в DMA (599 мкл) перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (використовуючи 5-95% воду: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ і промивали насиченим

розчином $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (22,4 мг, вихід 50%). МС (apci) m/z = 498,2 (M+H).

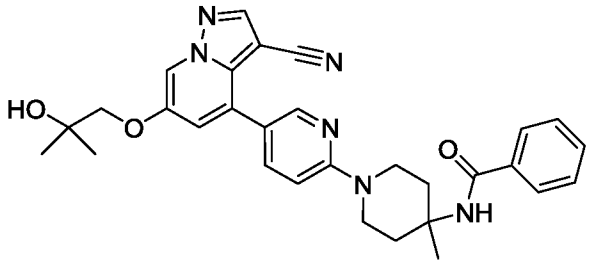
[001615] Приклад 28



[001616] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001617] Зазначену в заголовку сполуку (10,8 мг, вихід 28%) отримували і очищали, використовуючи методику, аналогічну методиці, описаної в прикладі 27, замінюючи 4-бензилпіперидин-4-ол на 4-метилпіперидин-4-ол. МС (apci) m/z = 422,1 (M+H).

[001618] Приклад 29

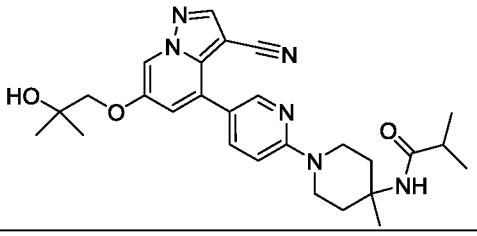
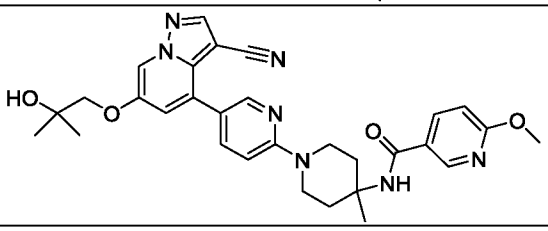


[001619] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)бензамід

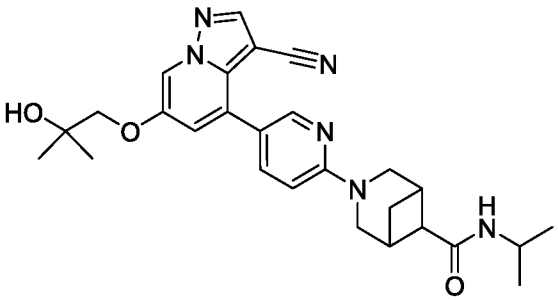
[001620] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 36 мг, 0,0856 ммоль), бензойної кислоти (20,9 мг, 0,171 ммоль) і HATU (35,8 мг, 0,0942 ммоль) в ДХМ (856 мкл) додавали DIEA (74,8 мкл, 0,428 ммоль), і потім перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК, потім фільтрували через шприцевий фільтр. Фільтрат очищали безпосередньо за допомогою C18-обернено-фазової хроматографії (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (33,2 мг, вихід 74%). МС (apci) m/z = 525,25 (M+H).

[001621] Сполуки таблиці N були отримані з використанням способу, аналогічного описаному для синтезу прикладу 29, замінюючи бензойну кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (і в разі необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця N

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
30		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл) метилізобутірамід	491,3 (М + Н)
31		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-6-метоксинікотинамід	556,3 (М + Н).

[001622] Приклад 32

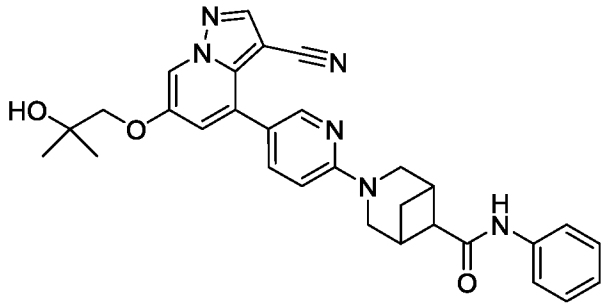
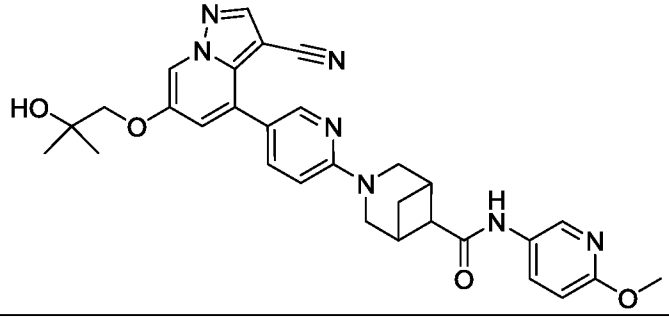


[001623] 3-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамід

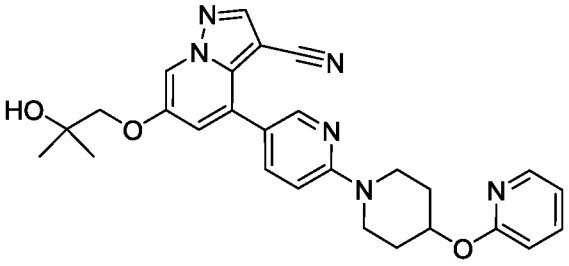
[001624] У суміш 3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1. 1]гептан-6-карбонової кислоти (інтермедіат Р47; 32 мг, 0,072 ммоль), пропан-2-аміну (11,7 мкл, 0,143 ммоль) і HATU (29,9 мг, 0,358 ммоль) в ДХМ (715 мкл) додавали DIEA (62,4 мкл, 0,358 ммоль), і потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-6% МеОН в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (8,3 мг, 24% вихід). МС (apci) m/z = 489,3 (М+Н).

[001625] Сполуки таблиці О були отримані з використанням способу, аналогічного описаному для синтезу прикладу 32, замінюючи пропан-2-амін на відповідний амін. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказані в заголовку сполуки.

Таблиця O

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
33		3-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-феніл-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамід	523,2 (M + H)
34		3-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамід	554,25 (M + H)

[001626] Приклад 35

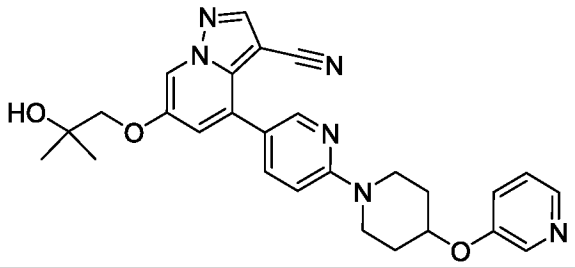
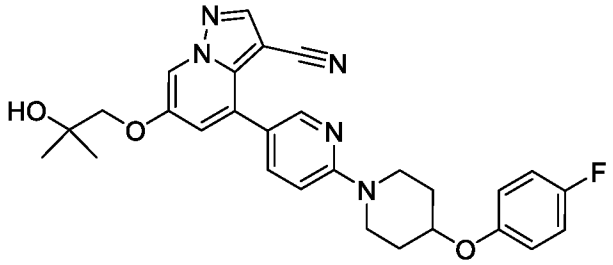
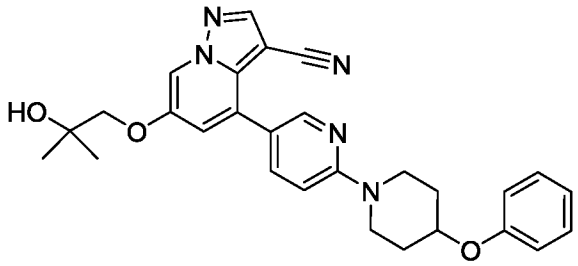
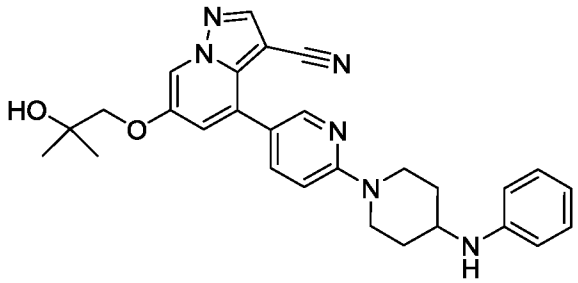
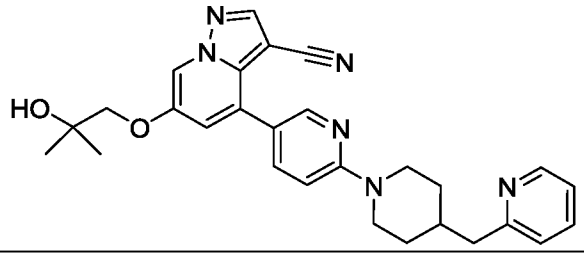
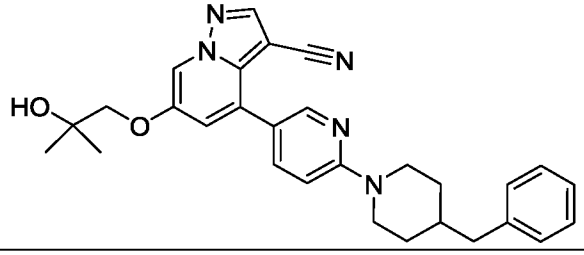


[001627] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

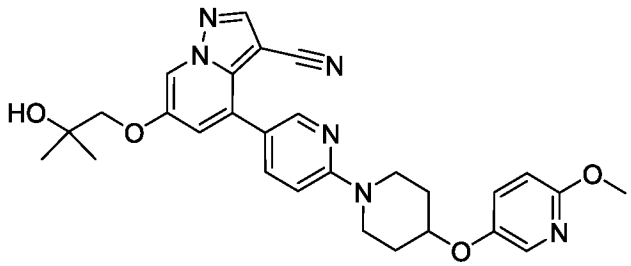
[001628] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 29,7 мг, 0,0910 ммоль), 2-(піперидин-4-ілокси)піридину (24,3 мг, 0,137 ммоль) і TEA (38,1 мкл, 0,273 ммоль) в DMA (607 мкл) перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ і промивали насиченим розчином $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (12,1 мг, вихід 27%). МС (apci) m/z = 485,2 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,34 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,71 (дд, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,86 (м, 1H) 6,81 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 5,35 (м, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,40 (с, 6H).

[001629] Сполуки таблиці P були отримані з використанням способу, аналогічного описаному для синтезу прикладу 35, замінюючи 2-(піперидин-4-ілокси)піридин на відповідний піперидин. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно.

Таблиця P

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
36		6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	485,2 (M + H)
37		4-(6-(4-(4-Флуорофенокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	502,2 (M + H)
38		6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-феноксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	484,2 (M + H)
39		6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(феніламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	483,2 (M + H)
40		6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3 карбонітрил	483,2 (M + H)
41		4-(6-(4-Бензилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	482,2 (M + H)

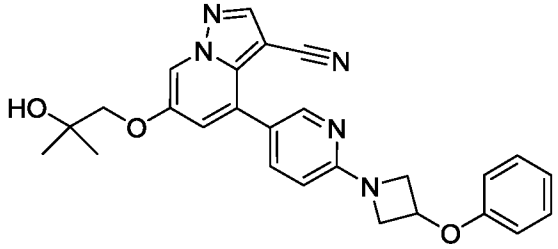
[001630] Приклад 42



[001631] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5 a]піридин-3-карбонітрил

[001632] У розчин 2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піридину (інтермедіат R13; 66,1 мг, 0,317 ммоль) в DMA (794 мкл) додавали 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P42; 51,8 мг, 0,159 ммоль) і TEA (43,4 мкл, 0,317 ммоль). Отриману суміш продували $Ar_{(г)}$, потім перемішували протягом ночі при 110°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим розчином $NaHCO_{3(водн.)}$, і насиченим водним розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ і промивали насиченим розчином $NaHCO_{3(водн.)}$. Водні екстракти повторно екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, і потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (41 мг, вихід 50%). МС (apci) m/z = 515,2 (M+H).

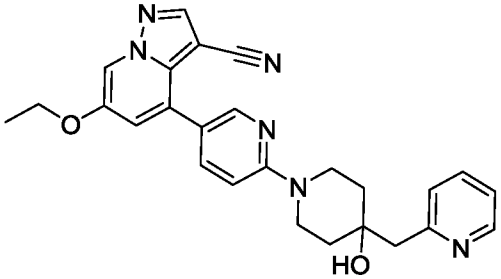
[001633] Приклад 43



[001634] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-феноксиазетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001635] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 42,7 мг, 0,131 ммоль), 3-феноксиазетидину (23,4 мг, 0,157 ммоль) і TEA (54,7 мкл, 0,393 ммоль) в DMA (872 мкл) перемішували протягом ночі при 90°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ і промивали насиченим розчином $Na_2CO_{3(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (14,1 мг, вихід 24%). МС (apci) m/z = 456,2 (M+H).

[001636] Приклад 44

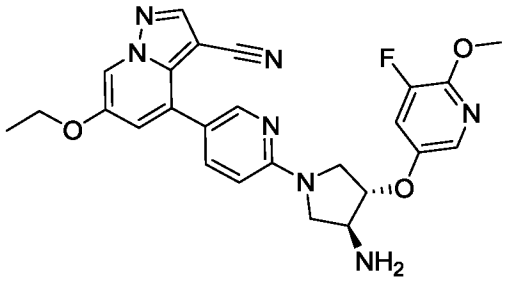


[001637] 6-Етокси-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-

іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001638] 6-Етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P6, 0,030 г, 0,11 ммоль), триетиламін (0,044 мл, 0,32 ммоль) і 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-ол (0,041 г, 0,21 ммоль) розчиняли в DMA (0,5 мл) і перемішували при 90°C протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (5 мл), насич. NH_4Cl (водн., 5 мл) і водою (20 мл). Після поділу фаз водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (30-100% EtOAc/гексани), з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (0,022 г, вихід 46%). ^{1} H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,5 (дк, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,65 (кв, 2H), 7,15 (кв, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,05 (уш. С, 1H), 4,1 (кв, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,9 (с, 2H), 1,6 (м, 4H), 1,5 (т, 3H). РХМС (apci) m/z = 455,2 (M+H).

[001639] Приклад 45

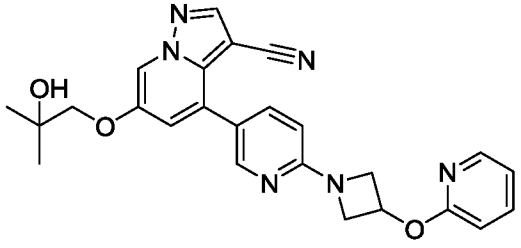


[001640] 4-(6-((3S, 4S)-3-Аміно-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001641] Стадія 1: Отримання трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4- гідроксипіролідин-3-іл)карбамату. 6-Етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P6, 0,22 г, 0,76 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,66 мл, 3,81 ммоль) і трет-бутил ((3S, 4R)-4- гідроксипіролідин-3-іл)карбамат (0,23 г, 1,14 ммоль) розчиняли в ДМСО (1,5 мл) і перемішували при 100°C протягом 60 год. Реакційну суміш розбавляли насич. NH_4Cl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc / гексани), з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (0,28 г, вихід 80 %).

[001642] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S, 4S)-3-аміно-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл) піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил. Суміш трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (0,030 г, 0,07 ммоль), 5-флуоро-6-метоксипіридин-3-олу (0,037 г, 0,26 ммоль) і трифенілфосфіну (0,068 г, 0,26 ммоль) розчиняли в ДХМ / ТГФ 1 : 1 (0,7 мл). Реакційну посудину продували аргоном і додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,035 мл, 0,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і H_2O, фільтрували через папір для поділу фаз і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc / суміш гексанів). Фракції, що містять Boc-захищену вказану в заголовку сполуку, випаровували і залишок розбавляли 6 мл 1: 1 ДХМ / 5N HCl в ізопропіловому спирті. Суміш перемішували при кімнатній температурі 24 години. Об'єднані органічні екстракти промивали 2 М NaOH і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (0-80% ACN/вода [0,1% мурашина кислота]), з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,2 мг, вихід 7,0%) . ^{1} H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,4 (д, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,3 (дд, 1H), 7,2 (д, 1H), 6,7 (дд, 1H), 4,1 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,9 (м, 2H), 3,7 (дд, 1H), 3,6 (дд, 1H), 3,3 (с, 2H), 1,45 (т, 3H). РХМС (apci) m/z = 490,1 (M+H).

[001643] Приклад 46

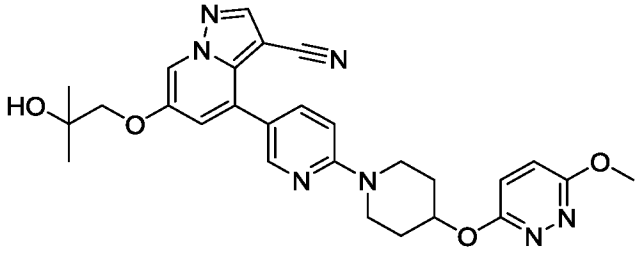


[001644] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-

іл)піразоло[1,5-а]піридин-3 карбонітрил

[001645] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (0,040 г, 0,12 ммоль) (інтермедіат P42), дигидрохлориду 2-(азетидин-3-ілокси)піридину (0,055 г, 0,24 ммоль) і триетиламіну (0,10 мл, 0,74 ммоль) в DMA (0,82 мл) нагрівали в герметичній посудині до 90°С протягом ночі. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою (по 10 мл кожного). Після поділу фаз водний шар екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК), з отриманням зазначеного в заголовку продукту у вигляді солі ТФК, яку потім перетворювали у вільний основу, розподіляючи в ДХМ та Na_2CO_3 (насич. водн.) . Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту (4,7 г, вихід 8,4%). ^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,31 (дд, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,14 (м, 2Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,61 (м, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,91 (м, 1Н), 6,80 (м, 1Н), 6,44 (дд, 1Н), 5,57 (м, 1Н), 4,55 (м, 2Н), 4,15 (м, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 1,39 (с, 6Н). РХМС (apci) m/z = 457,2 (M+H).

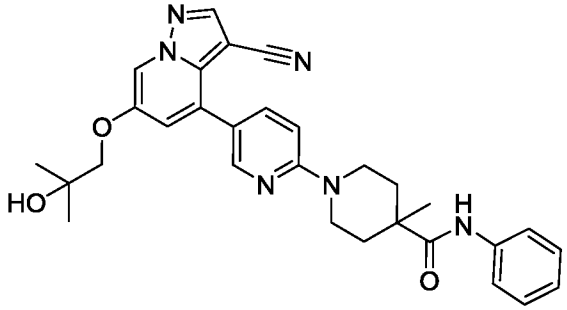
[001646] Приклад 47



[001647] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипірідазін-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5 а]піридин-3-карбонітрил

[001648] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (0,031 г, 0,095 ммоль) (інтермедіат P42), дігидрохлориду 3-метокси-6-(піперидин-4-ілокси)піридазину (0,090 г, 0,32 ммоль), триетиламіну (0,10 мл, 0,76 ммоль) в DMA (0,32 мл) нагрівали в герметичній посудині до 95°С протягом ночі. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ (10 мл) і послідовно промивали насич. $NaHCO_3$ (15 мл), водою (2 × 15 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (15 мл), потім сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії на оберненій фазі С18 (5-95% ACN в воді з 0,01% ТФК), і об'єднані фракції продукту випаровували і перетворювали у вільну основу за допомогою насич. $NaHCO_3$ (15 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (15 мл), сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (22,5 мг, вихід 46%). ^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,32 (дд, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,92 (м, 2Н), 6,80 (м, 1Н), 5,42 (м, 1Н), 4,10 (м, 2Н), 4,04 (с, 3Н), 3,84 (с, 2Н), 3,46 (м, 2Н), 2,22 (м, 2Н) 1,88 (м, 2Н), 1,39 (с, 6Н). РХМС (apci) m/z = 516,2 (M+H).

[001649] Приклад 48

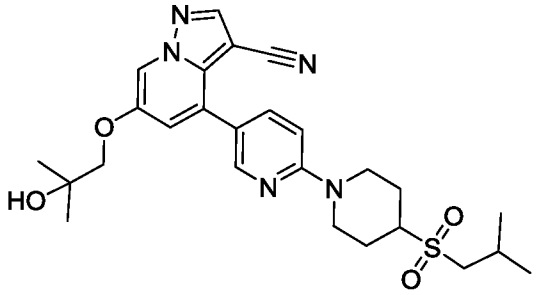


[001650] 1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-фенілпіперидин- 4-карбоксамід.

[001651] Розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (25 мг, 0,077 ммоль) (інтермедіат P42) 4-метил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду (66,9 мг, 0,31 ммоль) і триетиламіну (104 мкл, 0,77 ммоль) в DMA (0,4 мл) нагрівали в герметичній посудині при 80°С протягом 32 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали водою і насиченим

водним розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (від 5 до 95% ACN в воді з 0,1% ТФК), з отриманням зазначеного в заголовку продукту у вигляді солі ТФК, яку потім перетворювали у вільну основу, розподіляючи в 20% ІПС ДХМ та $NaHCO_3$ (нас. вод.) Після поділу фаз водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаного в заголовку продукту у вигляді білої твердої речовини (23,7 мг, вихід 56%). РХМС (apci) m/z = 525,2 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, d $_6$ - ДМСО) δ 9,38 (с, 1Н), 8,66-8,65 (д, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,33-8,32 (д, 1Н), 7,77-7,74 (дд, 1Н), 7,66-7,64 (м, 2Н), 7,32-7,28 (м, 3Н), 7,07-7,03 (м, 1Н), 6,98-6,96 (д, 1Н), 4,70 (с, 1Н), 3,95-3,87 (м, 4Н), 3,42-3,36 (м, 2Н), 2,23-2,19 (м, 2Н), 1,58-1,52 (м, 2Н), 1,30 (с, 3Н), 1,22 (с, 6Н).

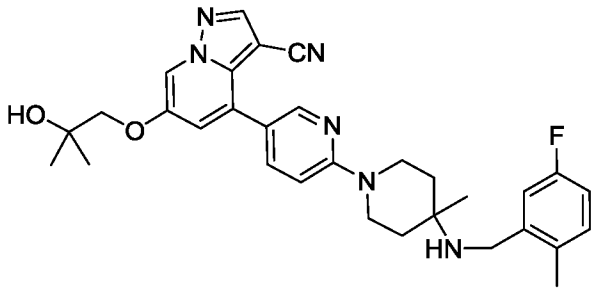
[001652] Приклад 49



[001653] 6-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(ізобутилсульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил.

[001654] 4-(6-Флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (27,2 мг, 0,083 ммоль) (інтермедіат Р42) і 4-(ізобутилсульфоніл)піперидин (51,3 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в DMA (0,5 мл, 0,15 М) при кімнатній температурі. У реакційну суміш додавали триетиламін (56 мкл, 0,42 ммоль), герметизували і нагрівали при 80°С протягом 36 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (від 5 до 95% ACN в воді з 0,1% ТФК), з отриманням продукту у вигляді солі ТФК, яку потім перетворювали у вільну основу, розподіляючи в 20% ІПС ДХМ та $NaHCO_3$ (нас. вод.) Після поділу фаз водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаного в заголовку продукту у вигляді білої твердої речовини (20 мг, вихід 47%). РХМС (apci) m/z = 512,2 (M+H). ^{1} Н-ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,67-8,66 (д, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,35-8,34 (д, 1Н), 7,81-7,78 (дд, 1Н), 7,32 7,31 (д, 1Н), 7,03-7,01 (д, 1Н), 4,70 (с, 1Н), 4,57-4,54 (м, 2Н), 3,87 (с, 2Н), 3,46-3,36 (м, 1Н), 3,01- 2,93 (м, 4Н), 2,29-2,19 (м, 1Н), 2,10-2,06 (м, 2Н), 1,64-1,53 (м, 2Н), 1,22 (с, 6Н), 1,07-1,03 (м, 7Н).

[001655] Приклад 50

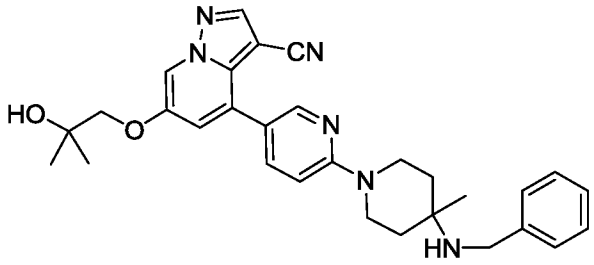


[001656] 4-(6-(4-((5-Флуоро-2-метилбензил)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001657] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин- 3 карбонітрилу (інтермедіат Р46; 50 мг, 0,119 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали DIEA (73 мкл, 0,416 ммоль). Розчин перемішували протягом 10 хв при температурі навколишнього середовища. Додавали 5-флуоро-2-метилбензальдегід (29 мкл, 0,238 ммоль), а потім $NaBH(AcO)_3$ (76 мг, 0,357 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували 12 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою

хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH у ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (25 мг, вихід 39%). МС (apci) m/z = 543,3 (M+H)

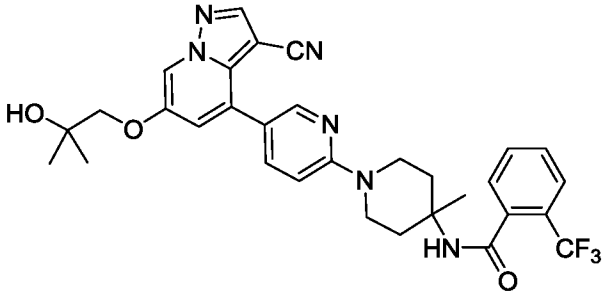
[001658] Приклад 51



[001659] 4-(6-(4-(Бензиламіно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001660] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин- 3 карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,119 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали DIEA (73 мкл, 0,416 ммоль). Розчин перемішували протягом 10 хв при температурі навколишнього середовища. Потім додавали бензальдегід (25 мг, 0,238 ммоль), і потім $NaBH(AcO)_3$ (76 мг, 0,357 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували 12 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH у ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (27 мг, вихід 45%). МС (apci) m/z = 511,3 (M+H)

[001661] Приклад 52

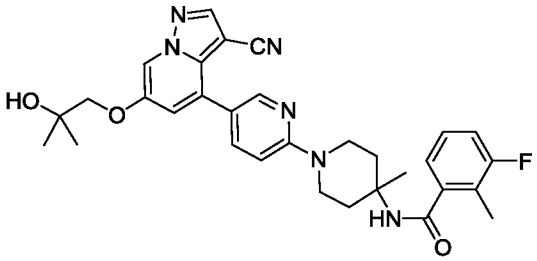
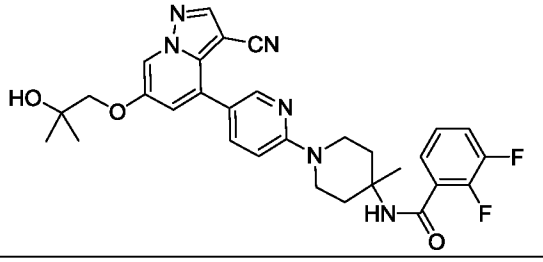
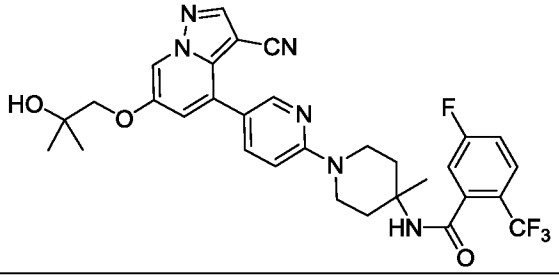


[001662] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-(трифлуорометил)бензамід

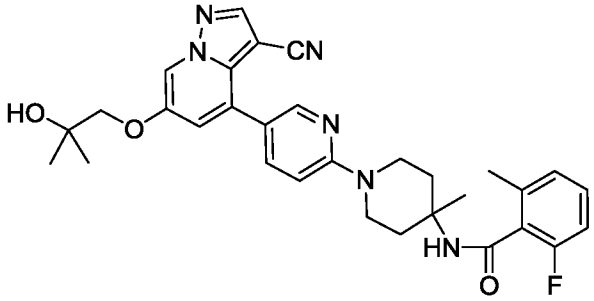
[001663] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) і 2-(трифлуорометил)бензойної кислоти (25 мг, 0,13 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали DIEA (83 мкл) (0,48 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH у ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (37 мг, вихід 53%). МС (apci) m/z = 593,3 (M+H).

[001664] Сполуки Таблиці Q отримували з використанням способу, аналогічному описаному для синтезу 52 замінюючи 2-(трифлуорометил)бензойну кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (і в разі необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця Q

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
53		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-флуоро-2-метилбензамід	557,3 (М + Н).
54		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2,3-дифлуоробензамід	561,3 (М + Н).
55		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-5-флуоро-2-(трифлуорометил)бензамід	611,3 (М + Н).

[001665] Приклад 56

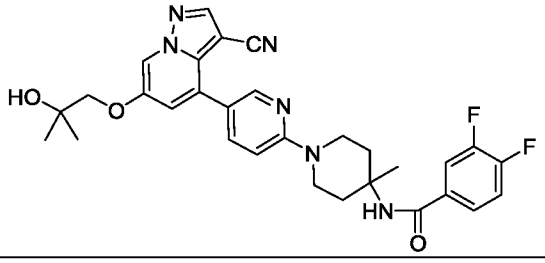
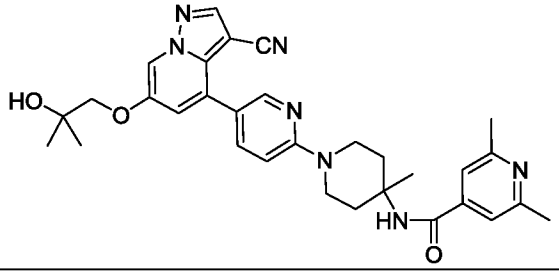


[001666] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-флуоро-6-метилбензамід

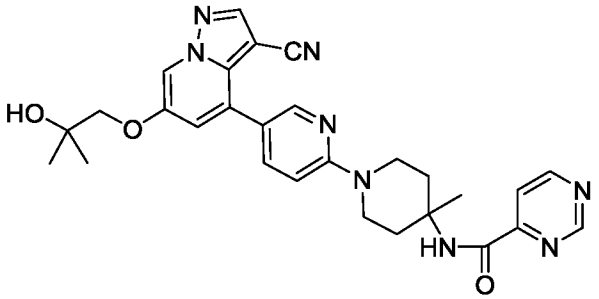
[001667] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (90 мг, 0,24 ммоль) і 2-флуоро-6-метилбензойної кислоти (37 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали DIEA (93 мкл (0,54 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% МеОН у ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (35 мг, вихід 53%). МС (apci) m/z = 557,3 (M+H).

[001668] Сполуки Таблиці R отримували з використанням способу, аналогічному описаному для синтезу 56 замінюючи 2-флуоро-6-метилбензойну кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (і в разі необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця R

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
57		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3,4-дифлуоробензамід	561,3 (М + Н).
58		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2,6-диметилізонікотинамід	554,3 (М + Н).

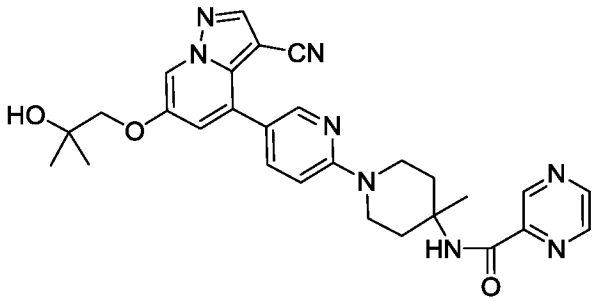
[001669] Приклад 59



[001670] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 -іли)піримідин-4-карбоксамід

[001671] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р46; 43 мг, 0,10 ммоль), HATU (77,8 мг, 0,21 ммоль) і піримідин-4-карбонової кислоти (12,7 мг, 0,10 ммоль) в ДМСО (600 мкл) додавали DIEA (80 мкл, 0,46 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4\ (тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH у ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (35 мг, вихід 53%). МС (apci) m/z = 527,3 (М+Н).

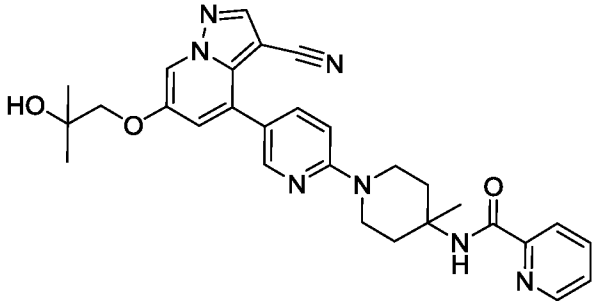
[001672] Приклад 60



[001673] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3,4-дифлуоробензамід

[001674] Сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 59 замінюючи піримідин-4-карбонову кислоту піразин-2-карбоновою кислотою. МС (apci) m/z = 527,2 (М+Н).

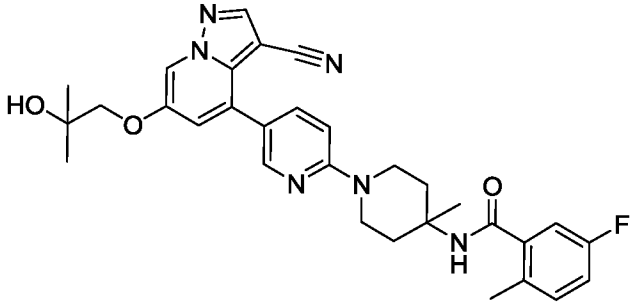
[001675] Приклад 61



[001676] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)піколінамід

[001677] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 35 мг, 0,08 ммоль), HATU (34,8 мг, 0,09 ммоль) і піколінової кислоти (22,6 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (832 мкл) додавали DIEA (47 мкл, 0,35 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (43,7 мг, вихід 49,3%). МС (apci) m/z = 526,20 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,18 (дт, 1H), 8,16 (с, уш, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,85 (тд, 1H). 7,70 (дд, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,37 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,39 (с, 6H)

[001678] Приклад 62



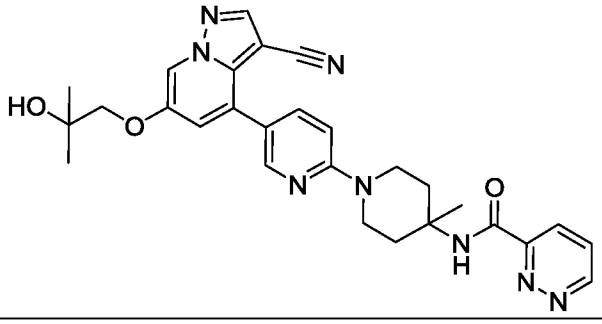
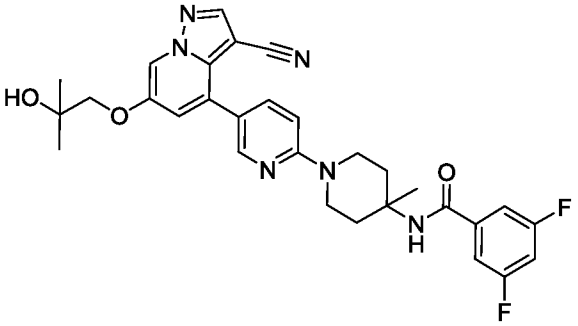
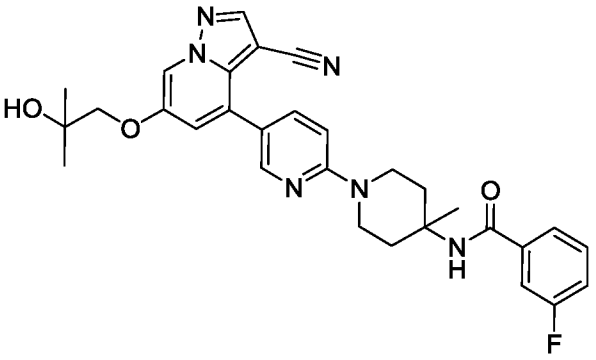
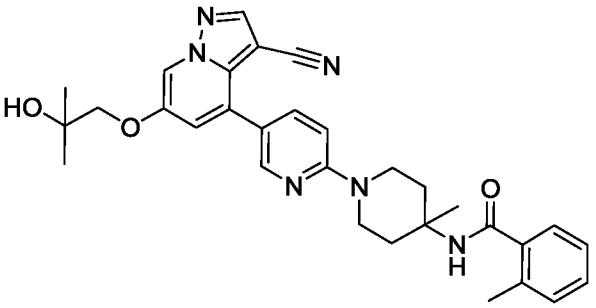
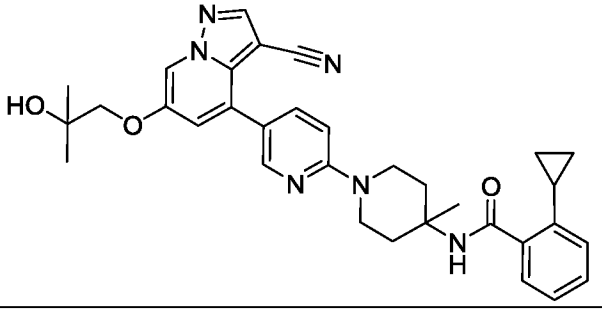
[001679] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[001680] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 15,8 мг, 0,038 ммоль), HATU (15,7 мг, 0,041 ммоль) і 5-флуоро-2-метилбензойної кислоти (11,6 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (1,07 мл) додавали DIEA (33 мкл (0,19 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3\ (водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (11,2 мг, вихід 53,6%). МС (apci) m/z = 557,3 (M+H). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,17 (дд, 1H). 7,14 (д, 1H), 7,06 (дд, 1H), 7,00 (тд, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,50 (с, уш, 1H), 4,01 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,41 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,39 (с, 6H)

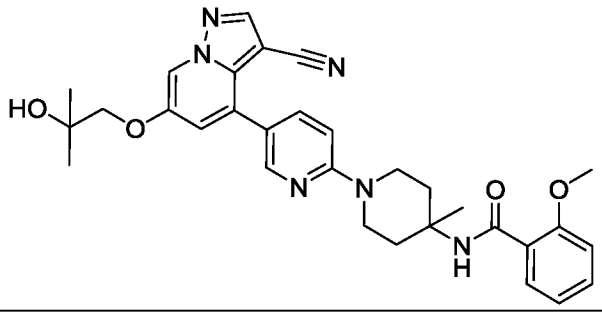
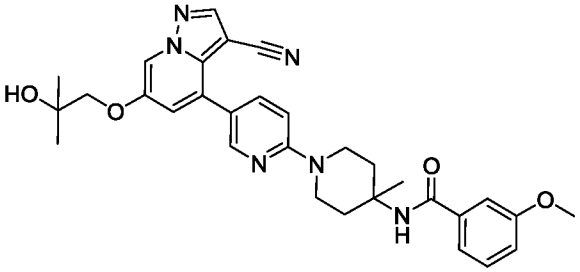
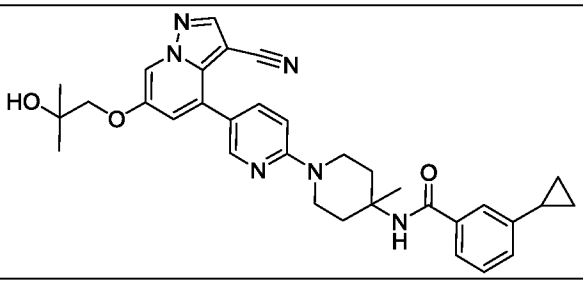
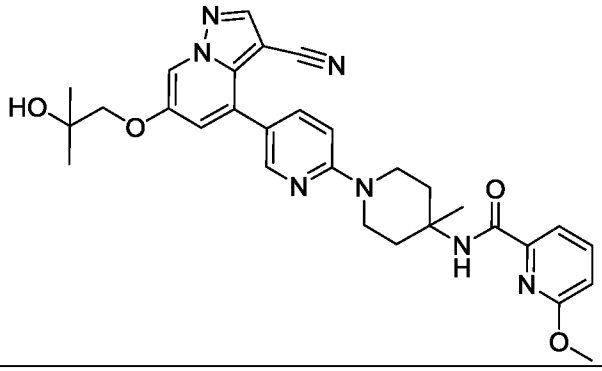
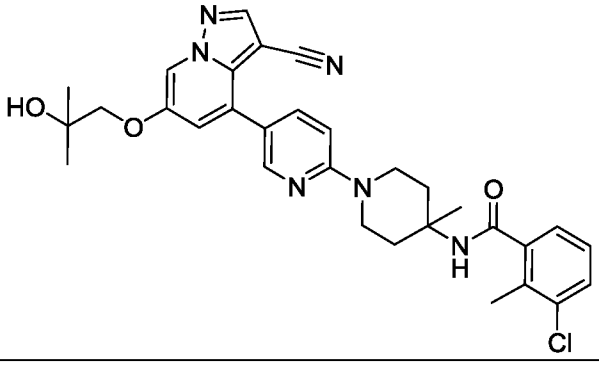
[001681] Сполуки Таблиці S отримували з використанням способу, аналогічного описаному для синтезу прикладу 62 замінюючи 5-флуоро-2-метилбензойну кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням

відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (і в разі необхідності перетворювали у вільну основу).

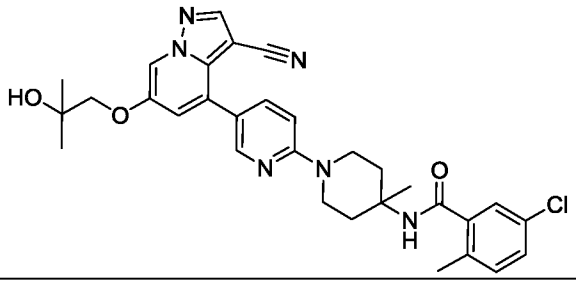
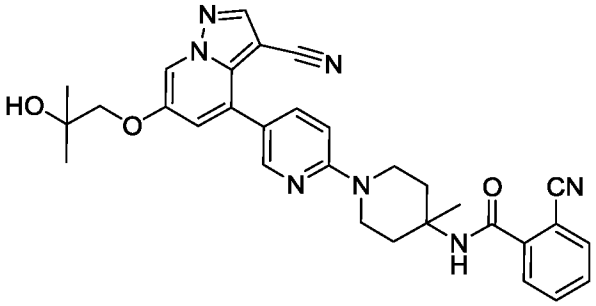
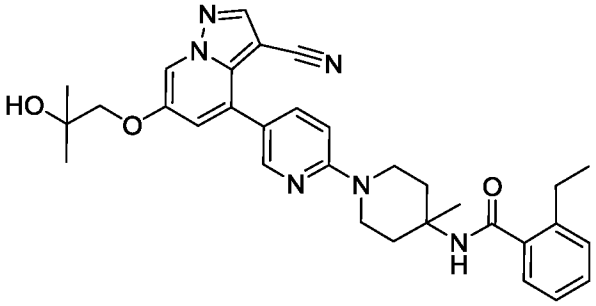
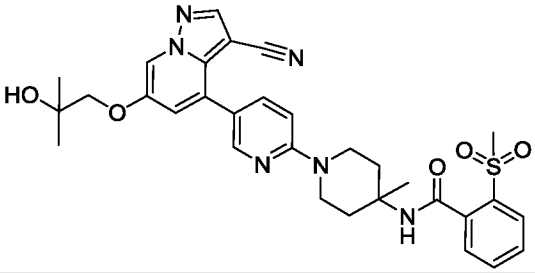
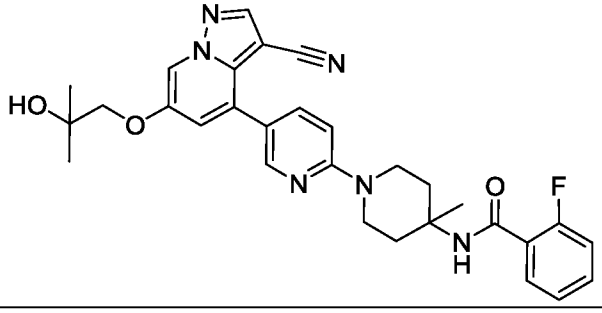
Таблиця S

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
63		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 -іли)піридазин-3-карбоксамід	527,20 (М + Н)
64		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3,5-дифлуоробензамід	561,2 (М + Н).
65		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-флуоробензамід	543,2 (М + Н)
66		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-метилбензамід	539,3 (М + Н)
67		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-циклопропілбензамід	565,3 (М + Н)

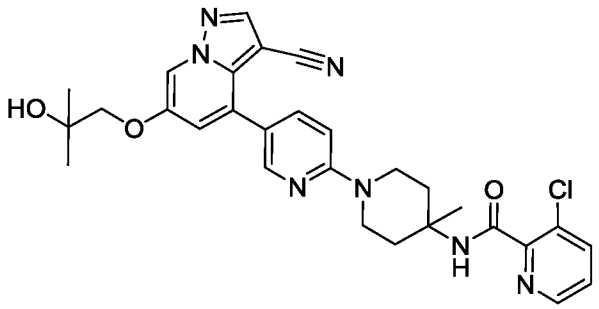
Таблиця S

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
68		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-метоксибензамід	555,3 (М + Н)
69		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-метоксибензамід	555,3 (М + Н)
70		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-циклопропілбензамід	565,3 (М + Н)
71		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-6-метоксипіколінамід	556,3 (М + Н).
72		3-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-2-метилбензамід	573,3 (М + Н)

Таблиця S

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
73		5-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-2-метилбензамід	573,3 (М + Н)
74		2-Ціано-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)бензамід	550,3 (М + Н)
75		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-етилбензамід	553,3 (М + Н)
76		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-(метилсульфоніл)бензамід	603,3 (М + Н)
77		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2-флуоробензамід	543,3 (М + Н)

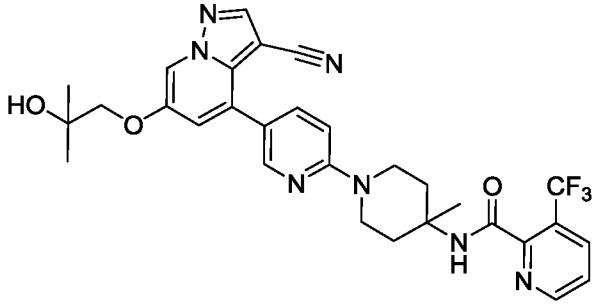
[001682] Приклад 78



[001683] 3-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[001684] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) і 3-хлорпіколіновой кислоти (37 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1,2 мл, 0,1 М) додавали DIEA (100 мкл (0,59 ммоль), і потім перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (45 мг, вихід 68%). МС (apci) m/z = 560,2 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,88 (с, уш, 1H), 7,81 (дд, 1H). 7,68 (дд, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

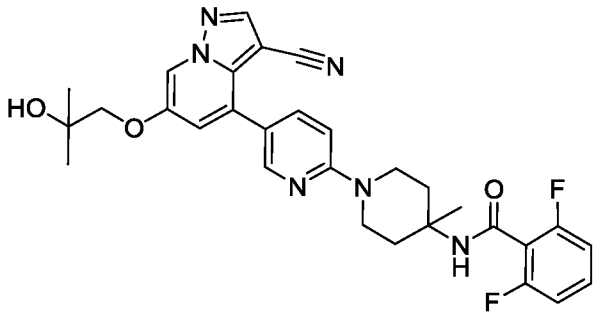
[001685] Приклад 79



[001686] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-(трифлуорометил)піколінамід

[001687] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) і 3-(трифлуорометил)піколіновой кислоти (45,4 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1,19 мл, 0,1 М) додавали DIEA (104 мкл, 0,60 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3\ (водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (46,5 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 594,3 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,8,71 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H). 7,56 (дд, 1H), 7,52 (с, уш, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,36 (м, 2H) 2,40 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

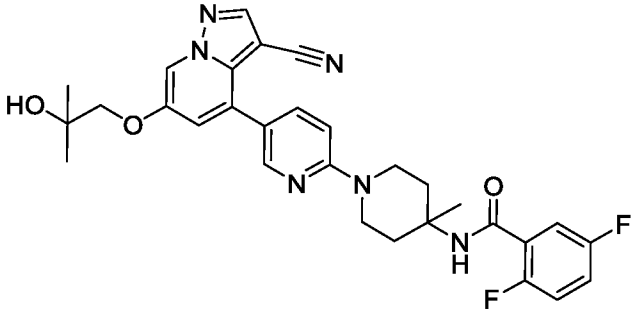
[001688] Приклад 80



[001689] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2,6-дифлуоробензамід

[001690] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) і 2,6-дифлуоробензойної кислоти (37,6 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1,19 мл, 0,1 М) додавали DIEA (104 мкл, 0,60 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3\ (водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (46,5 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 561,2 (M+H).

[001691] Приклад 81



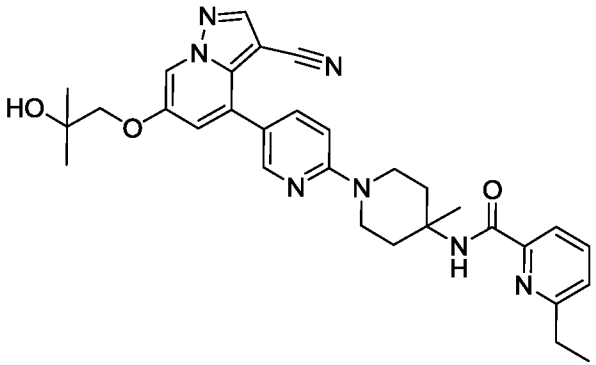
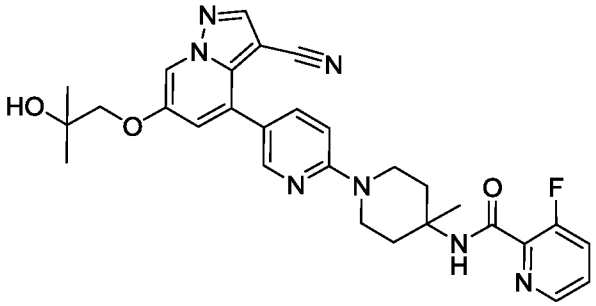
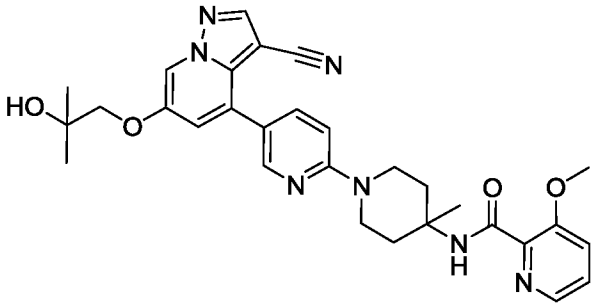
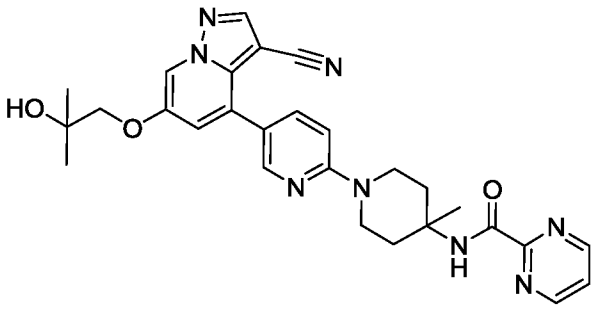
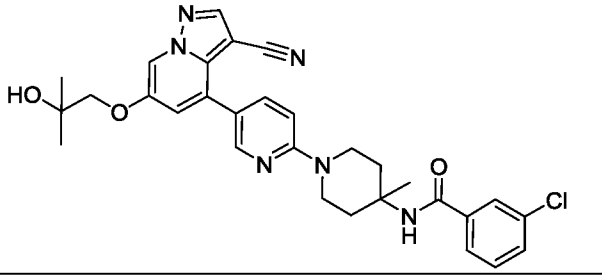
[001692] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-2,5-дифлуоробензамід

[001693] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 67 мг, 0,16 ммоль), HATU (67 мг, 0,18 ммоль) і 2,5-дифлуоробензойної кислоти (50 мг, 0,32 ммоль) в ДМСО (1,6 мл, 0, 1 М) додавали DIEA (0,14 мл, 0,80 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3\ (водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (57 мг, вихід 64%). МС (apci) m/z = 561,2 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,76 (м, 1H). 7,70 (дд, 1H), 7,14 (м, 3H), 6,80 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

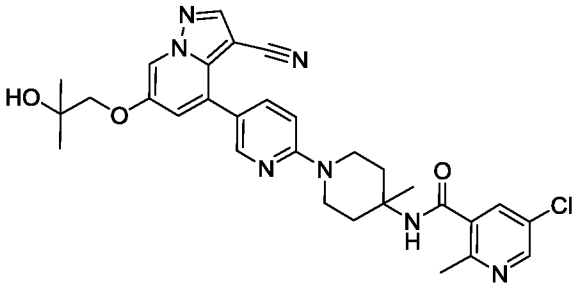
[001694] Сполуки Таблиці T отримували з використанням способу, аналогічного описаному для синтезу прикладу 81, замінюючи 2,5-дифлуоробензойну кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (і в разі необхідності

перетворювали у вільну основу).

Таблиця Т

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
82		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-6-етилпіколінамід	554,3 (М + Н).
83		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-флуоропіколінамід	544,3 (М + Н)
84		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-метоксипіколінамід	556,3 (М + Н).
85		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 -іли) піримідин-2-карбоксамід	527,2 (М + Н)
86		3-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)бензамід	559,2 (М + Н)

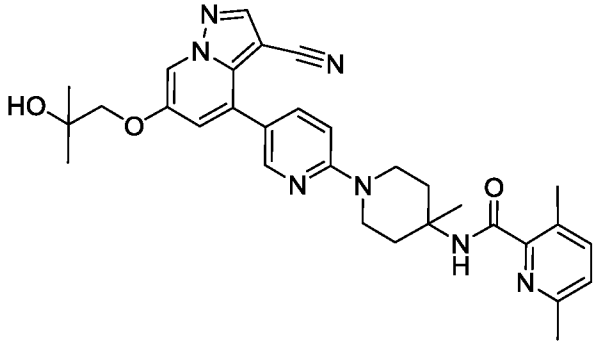
[001695] Приклад 87



[001696] 5-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-2-метилнікотинамід

[001697] У суміш дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3 -карбонітрилу (інтермедіат Р48; 53 мг, 0,107 ммоль), HATU (44,9 мг, 0,118 ммоль) і 5-хлор-2-метил-3-піридинкарбонової кислоти (36,9 мг, 0,107 ммоль) в ДМСО (1, 28 мл, 0,1 М) додавали DIEA (0,09 мл, 0,54 ммоль), і потім перемішували протягом 18 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі С18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (26,1 мг, вихід 42%). МС (apci) m/z = 574,2 (M+H).

[001698] Приклад 88

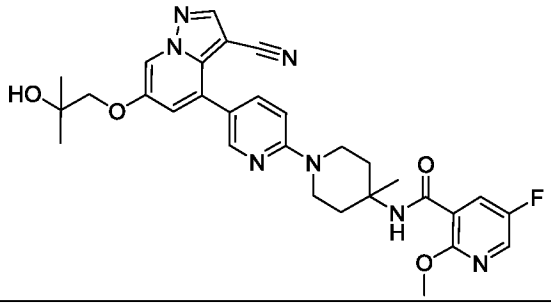
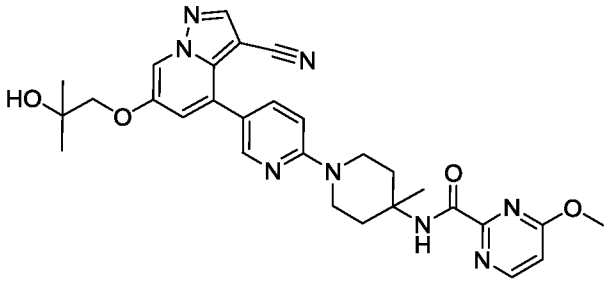
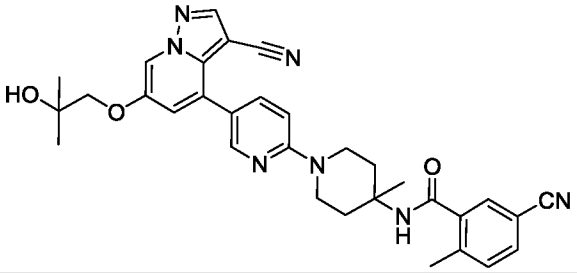
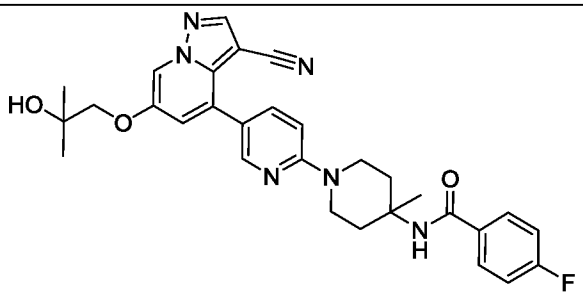
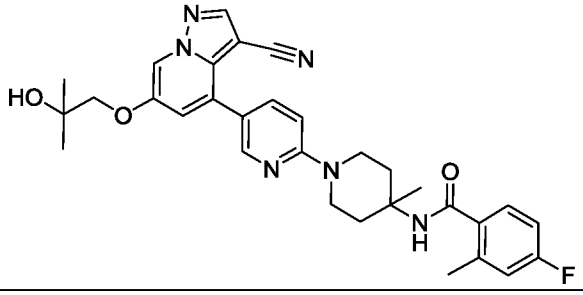
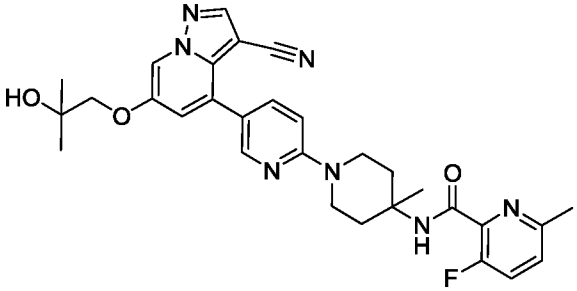


[001699] N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3,6-диметилпіколінамід

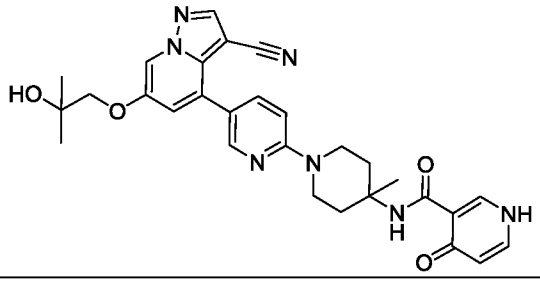
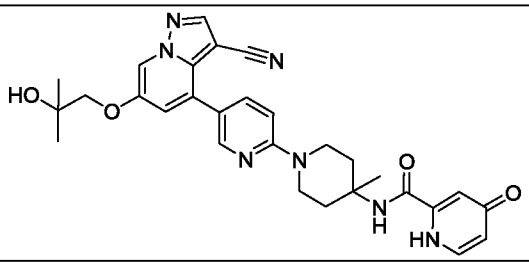
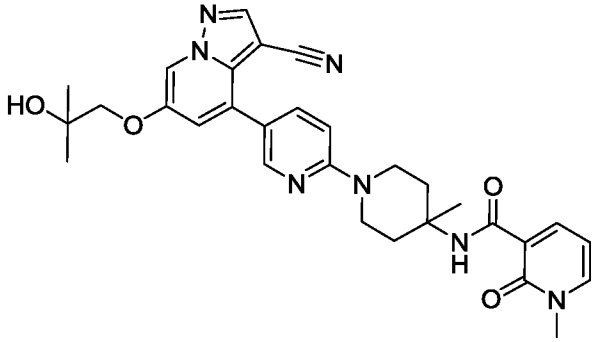
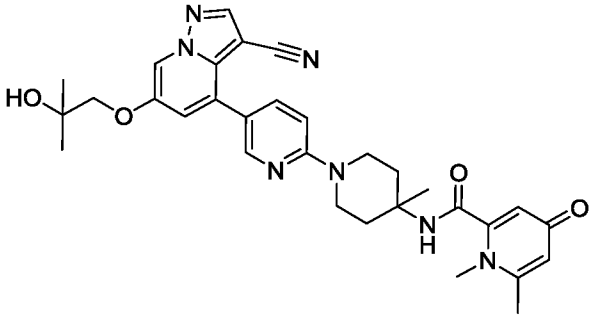
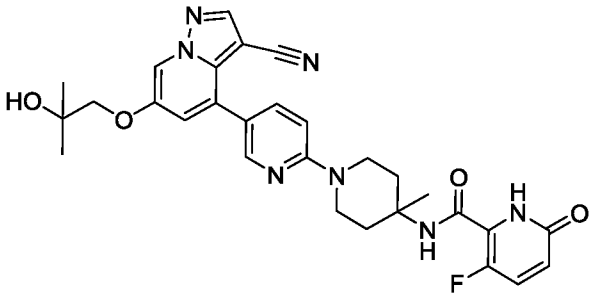
[001700] У суміш дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р48; 63 мг, 0,128 ммоль), HATU (67 мг, 0,18 ммоль) і 3,6-диметилпіколінової кислоти (38,6 мг, 0,26 ммоль) в ДМСО (1,28 мл, 0, 1 М) додавали DIEA (0,11 мл, 0,64 ммоль), і потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі С18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (57 мг, вихід 64%). МС (apci) m/z = 554,3 (M+H).

[001701] Сполуки Таблиці U отримували з використанням способу, аналогічного описаному для синтезу прикладу 88, замінюючи 3,6-диметилпіколінову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (і в разі необхідності перетворювали у вільну основу).

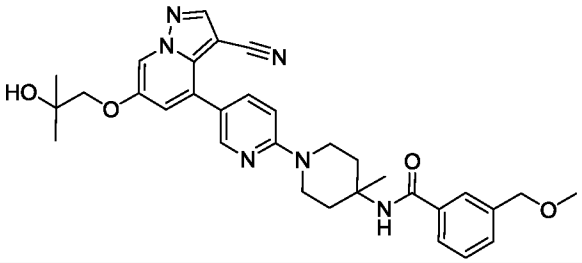
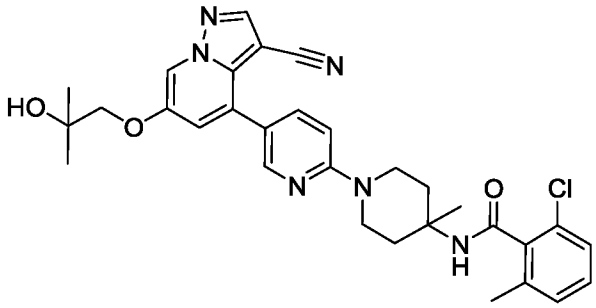
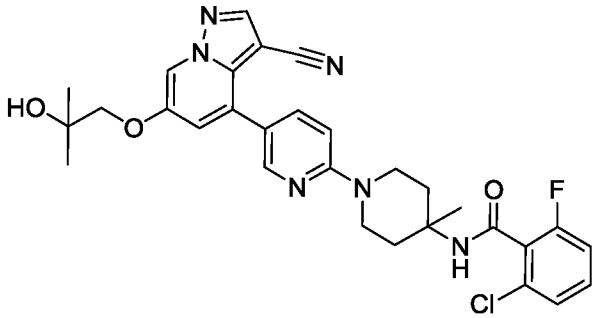
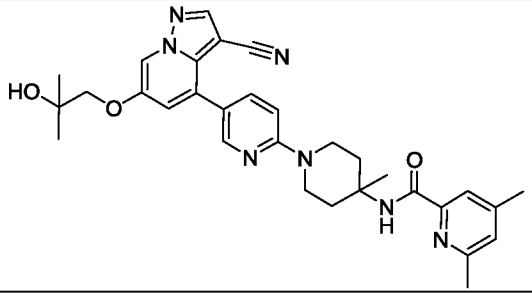
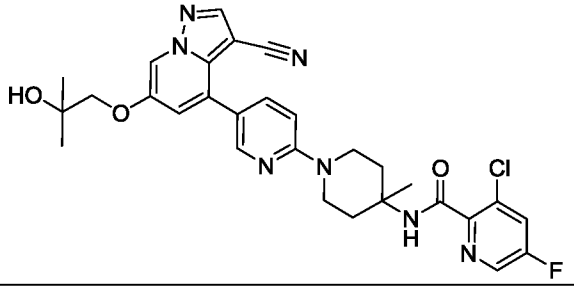
Таблиця U

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
89		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-5-флуоро-2-метоксинікотинамід	574,3 (M + H)
90		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-4-метоксипіримідин-2-карбоксамід	557,3 (M + H)
91		5-Ціано-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-2-метилбензамід	564,3 (M + H)
92		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-4-флуоробензамід	543,2 (M + H)
93		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-4-флуоро-2-метилбензамід	557,3 (M + H)
94		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-флуоро-6-метилпіколінамід	558,3 (M + H)

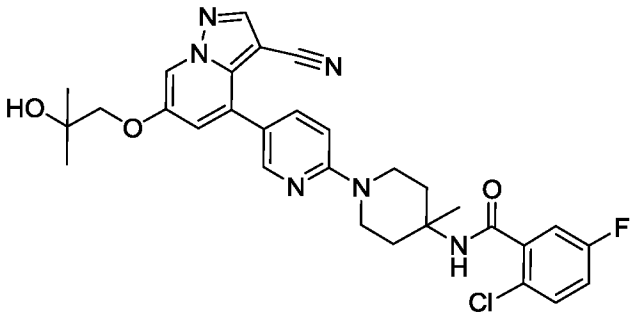
Таблиця U

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
95		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбоксамід	542,3 (M + H)
96		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 -іли)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксамід	542,3 (M + H)
97		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід	556,2 (M + H)
98		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-1,6-диметил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксамід	570,3 (M + H)
99		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-флуоро-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксамід	560,3 (M + H)

Таблиця U

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
100		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-(метоксиметил) бензамід	569,3 (М + Н).
101		2-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід	573,2 (М + Н).
102		2-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-6-флуоробензамід	577,2 (М + Н)
103		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-4,6-диметилпіколінамід	554,3 (М + Н)
104		3-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	578,2 (М + Н)

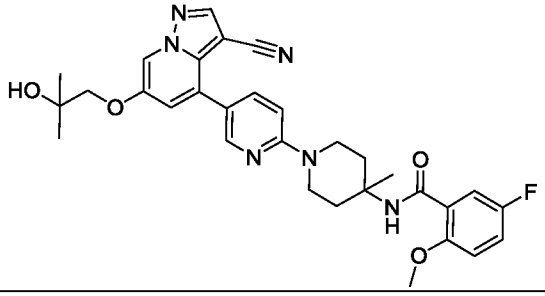
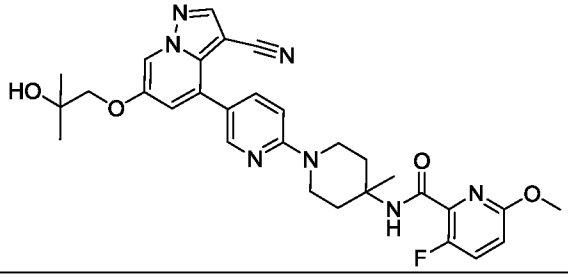
[001702] Приклад 105



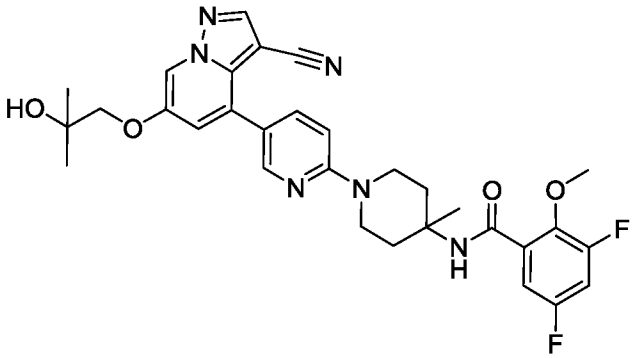
[001703] 2-Хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід. У суміш дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3 -карбонітрилу (інтермедіат P48; 56 мг, 0,11 ммоль), HATU (47,5 мг, 0,125 ммоль) і 2-хлор-5-флуоробензойної кислоти (39,6 мг, 0,23 ммоль) в ДМСО (1, 13 мл, 0,1 М) додавали DIEA (0,06 мл, 0,125 ммоль), і потім перемішували протягом 4 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN: вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на оберненій фазі C18 (5-95% ACN в воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (34,3 мг, вихід 52%). МС (apci) m/z = 577,2 (M+H).

[001704] Сполуки Таблиці V отримували з використанням способу, аналогічного описаному для синтезу прикладу 105, замінюючи 2-хлоро-5-флуоробензойну кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, і тривалість реакції коректували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (і в разі необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця V

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
106		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-5-флуоро-2-метоксибензаміда	573,3 (M + H)
107		N-(1-(5-(3-Ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 іл)-3-флуоро-6-метоксипіколінамід	574,2 (M + H)

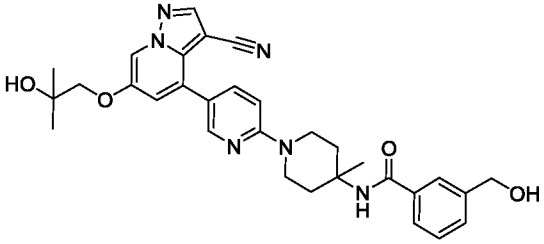
[001705] Приклад 108



[001706] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3,5-дифлуоро-2-метоксибензамід

[001707] У суміш дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P48; 52 мг, 0,105 ммоль), HATU (44,1 мг, 0,116 ммоль), 3,5-дифлуоро-2-метоксибензенової кислоти (19,8 мг, 0,105 ммоль) в ДМСО (1,05 мл,0,1 М) додавали DIEA (0,09 мл, 0,527 ммоль), а потім перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували у суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (41,6 мг, вихід 66,8%). МС (apci) m/z = 591,3 (M+H).

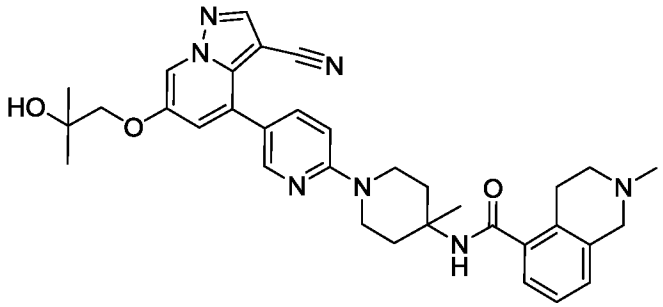
[001708] Приклад 109



[001709] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-(гідроксиметил)бензамід

[001710] Отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 108, замінюючи 3,5-дифлуоро-2-метоксибензенову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу), отримували вказану в заголовку сполуку. МС (apci) m/z = 555,3 (M+H).

[001711] Приклад 110



[001712] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-карбоксилат

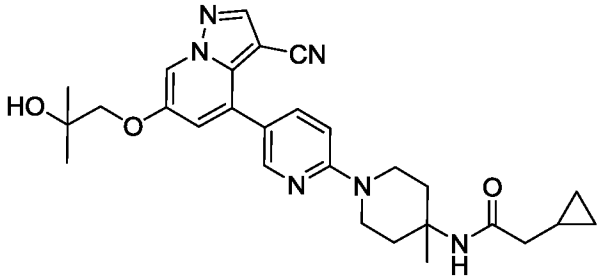
[001713] Стадія 1: Отримання трет-бутил-5-((1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)-3,4-

дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилата. У суміш дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P48; 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (42 мг, 0,11 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-карбонової кислоти (56 мг, 0,20 ммоль) в ДМСО (1,0 мл, 0,1 М) додавали DIEA (0,09 мл, 0,51 ммоль), а потім перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0,5-9% MeOH в ДХМ з 0,05-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (63 мг, вихід 91%) з достатнім ступенем чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 680,4 (M+H)

[001714] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-карбоксаміду. До трет-бутил-5-((1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (62 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (0,46 мл) додавали ТФК (0,46 мл, 0,68 ммоль) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску та повторно суспендували в 10 мл дихлорметану, і пропускали через смолу PI-HCO_3 з отриманням продукту, вільного від основи. Шар на фільтрі промивали 10 мл ДХМ. Розчин випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (53 мг, вихід 100%) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 580,3 (M+H)

[001715] Стадія 3: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-карбоксаміду. До N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-карбоксаміду (53 мг, 0,091 ммоль) в DMA (0,9 мл, 0,1 М) додавали триацетоксигідроборат натрію (194 мг, 0,914 ммоль) з наступним додаванням формальдегіду (127 мкл, 0,457 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Додаткове водне екстрагування проводили з використанням 20 мл 4:1 ДХМ:ІПС, органічні шари сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували у суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували та випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (41,6 мг, вихід 66,8%). МС (apci) m/z = 594,3 (M+H).

[001716] Приклад 111



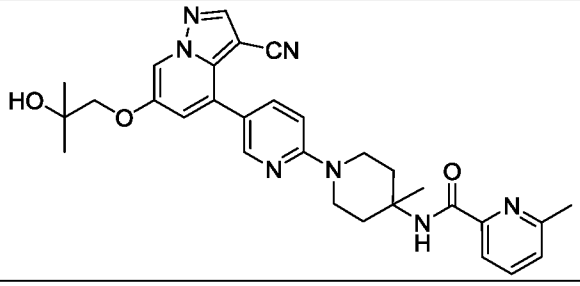
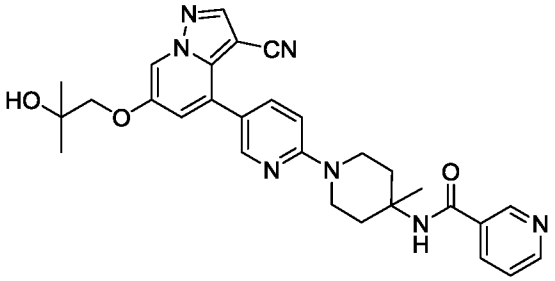
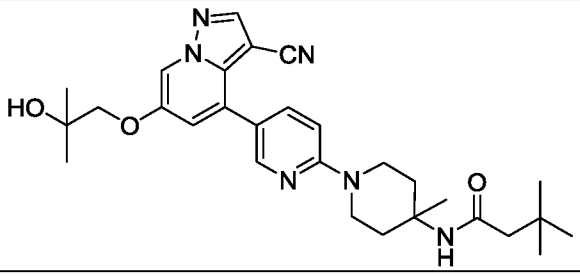
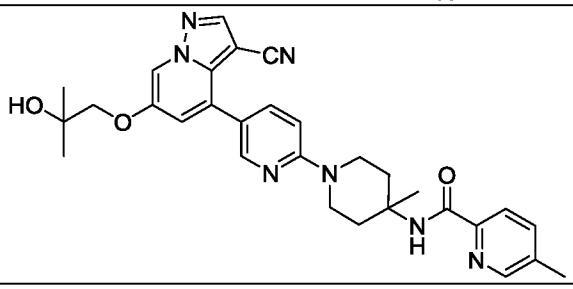
[001717] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-циклопропілацетамід

[001718] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 21 мг, 0,05 ммоль), HATU (23 мг, 0,06 ммоль), циклопропілоцтової кислоти (5 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (100 мкл) додавали DIEA (35 мкл, 0, 2 ммоль), а потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (50-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 0-20% MeOH в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в

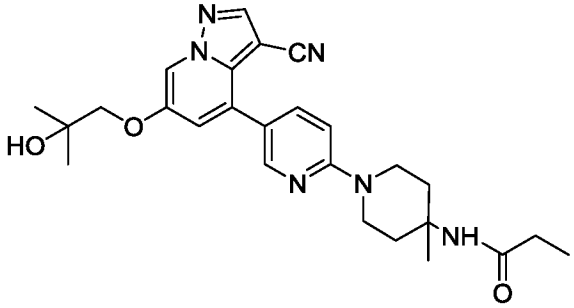
заголовку сполуки (17 мг, вихід 67,5%). МС (apci) m/z = 503,30 (M+H).

[001719] Сполуки з таблиці W отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 111, замінюючи циклопропілоцтову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця W

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
112		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилпіколінамід	540,30 (M+H)
113		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл) нікотинамід	526,25 (M+H)
114		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3,3-диметилбутанамід	519,30 (M+H)
115		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-метилпіколінамід	540,30 (M+H)

[001720] Приклад 116

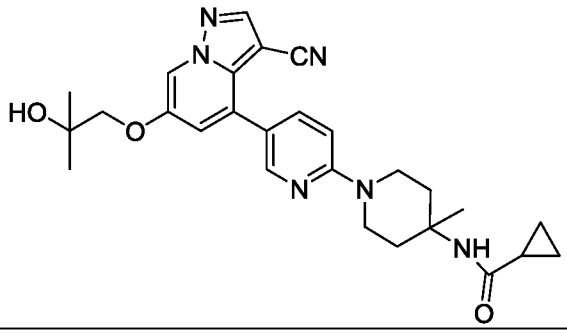
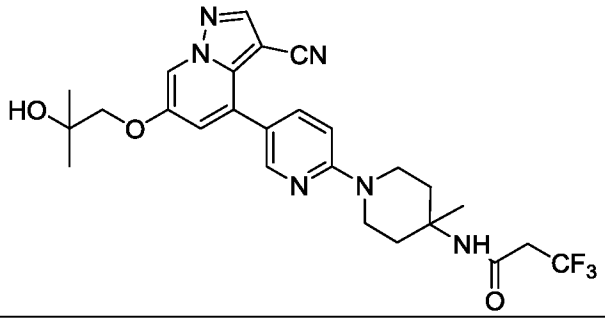


[001721] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)пропіонамід

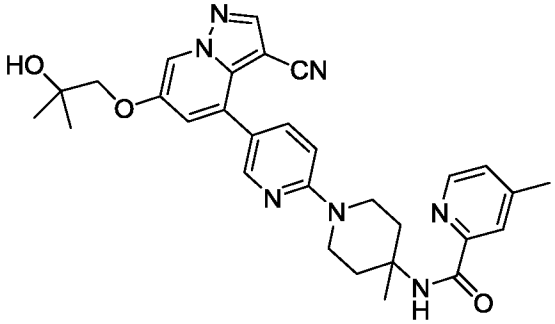
[001722] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 21,3 мг, 0,051 ммоль), HATU (21 мг, 0,055 ммоль), пропіонової кислоти (3,4 мкл, 0,046 ммоль) в ДХМ (92 мкл) додавали DIEA (32 мкл, 0,18 ммоль), а потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (50-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 0-20% MeOH в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (17,5 мг, вихід 79,7%). МС (apci) m/z = 477,25 (M+H).

[001723] Сполуки з таблиці X отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 116, замінюючи пропіонову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували зазначені в заголовку сполуки (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця X

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
117		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл) циклопропанкарбоксамід	489,30 (M+H)
118		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3,3,3-трифлуоропропанамід	531,20 (M+H)

[001724] Приклад 119



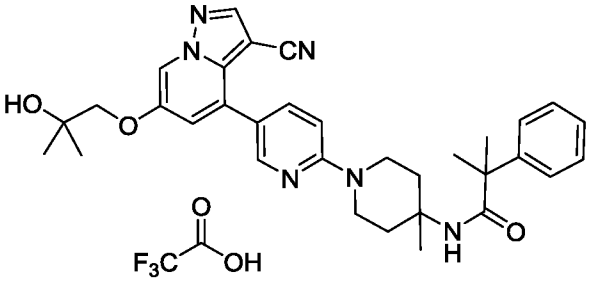
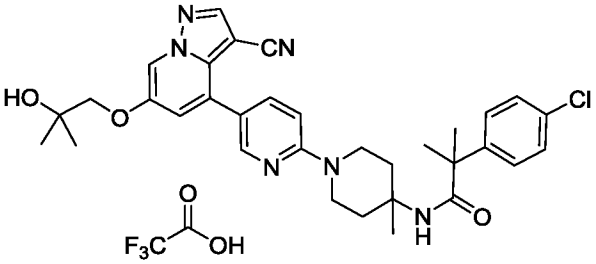
[001725] 2,2,2-трифлуороацетат N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4-метилпіколінамід

[001726] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 20 мг, 0,048 ммоль),

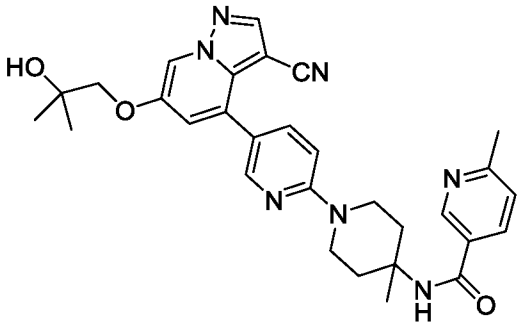
HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 4-метилпіколінової кислоти (6,52 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (238 мкл) додавали DIEA (33 мкл, 0, 19 ммоль), а потім перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш фільтрували для видалення твердих речовин, потім фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (14,2 мг, вихід 55,3%). МС (apci) m/z = 540,3 (M+H).

[001727] Сполуки з таблиці Y отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 119, замінюючи 4-метилпіколінову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували зазначені в заголовку сполуки.

Таблиця Y

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
120		2,2,2-трифлуороацетат N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-метил-2-фенілпропанамід	567,3 (M+H)
121		2,2,2-трифлуороацетат 2-(4-хлорофеніл)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-метилпропанамід	601,3 (M+H)

[001728] Приклад 122



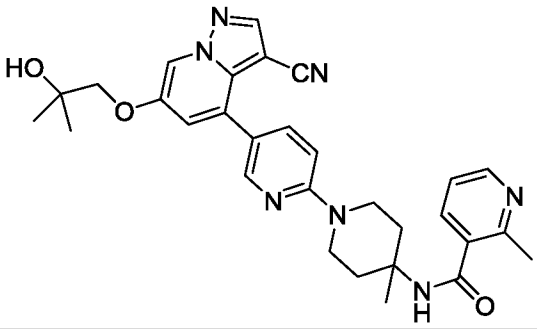
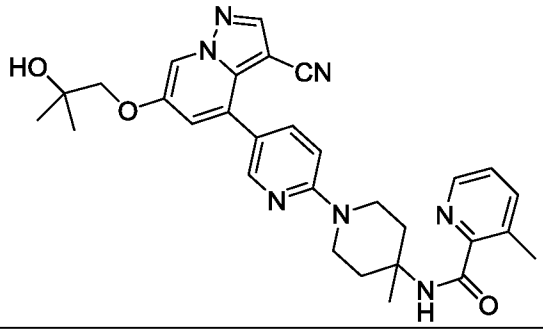
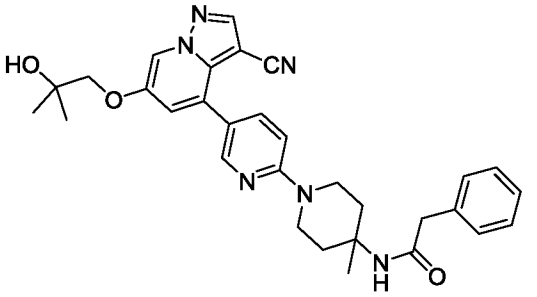
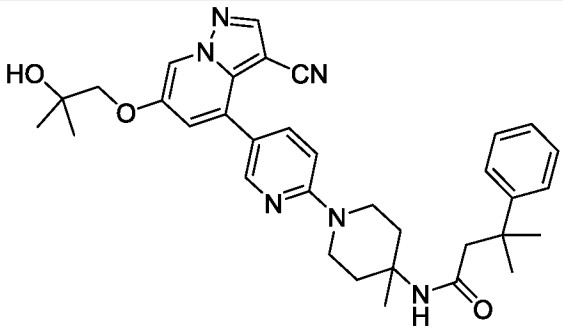
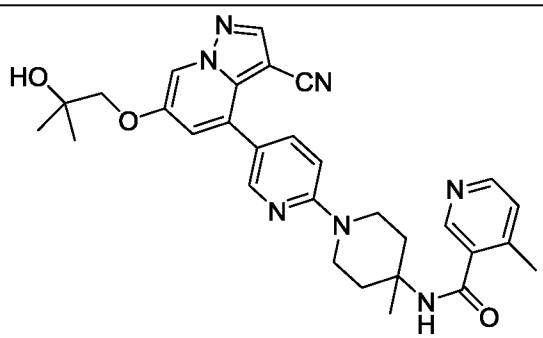
[001729] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилнікотинамід

[001730] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 20 мг, 0,048 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 6-метилнікотинової кислоти (6,52 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (238 мкл) додавали DIEA (33 мкл, 0, 19 ммоль), а потім перемішували протягом 4 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH в ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 39%) МС (apci) m/z = 540,3 (M+H).

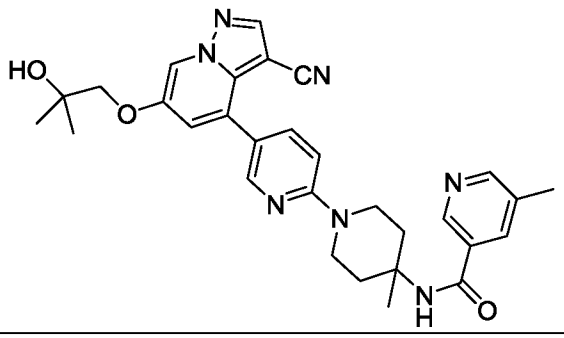
[001731] Сполуки з таблиці Z отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 122, замінюючи 6-метилнікотинову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість

реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували зазначені в заголовку сполуки (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

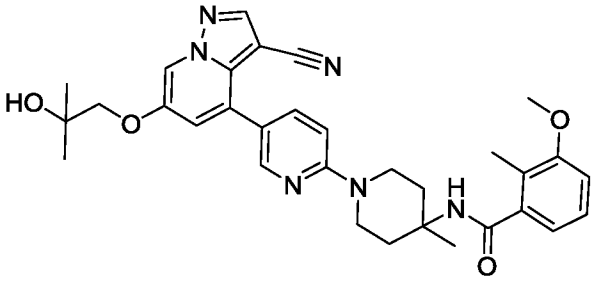
Таблиця Z

Приклад №	Структура	Хімічна назва	PXMC m/z
123		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-метилнікотинамід	540,3 (M+H)
124		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метилпіколінамід	540,3 (M+H)
125		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-фенілацетамід	539,3 (M+H)
126		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метил-3-фенілбутанамід	581,3 (M+H)
127		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4-метилнікотинамід	540,3 (M+H)

Таблиця Z

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
128		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-метилнікотинамід	540,3 (M+H)

[001732] Приклад 129

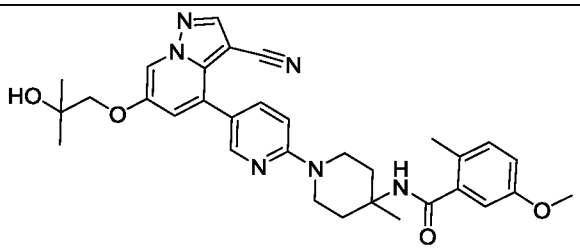


[001733] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метокси-2-метилбензамід

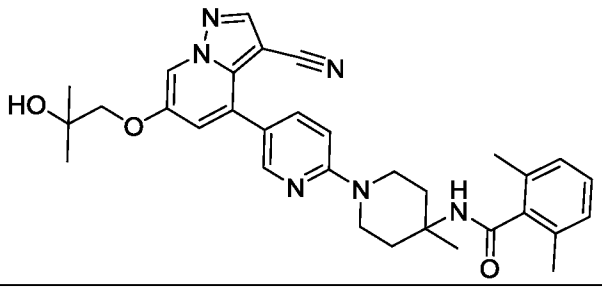
[001734] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 3-метокси-2-метилбензенової кислоти (24 мг, 0,14 ммоль) в ДМСО (793 мкл) додавали DIEA (25 мкл) (0,14 ммоль), а потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (25 мг, вихід 37%). МС (apci) m/z = 569,3 (M+H).

[001735] Сполуки з таблиці AA отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 129, замінюючи 3-метокси-2-метилбензенову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували зазначені в заголовку сполуки (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

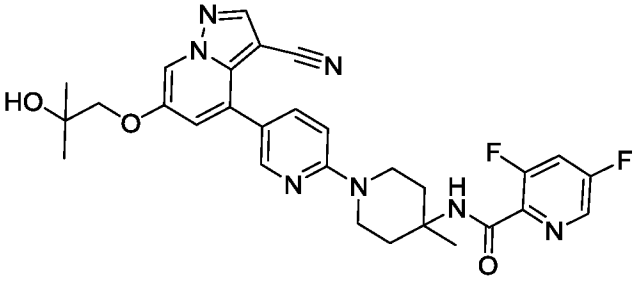
Таблиця AA

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
130		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-метокси-2-метилбензамід	569,3 (M+H)

Таблиця AA

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
131		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2,6-диметилбензамід	553,3 (M+H)

[001736] Приклад 132

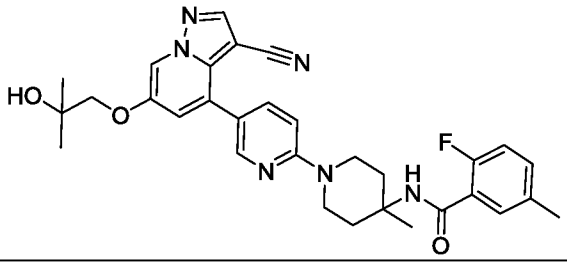


[001737] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3,5-дифлуоропіколінамід

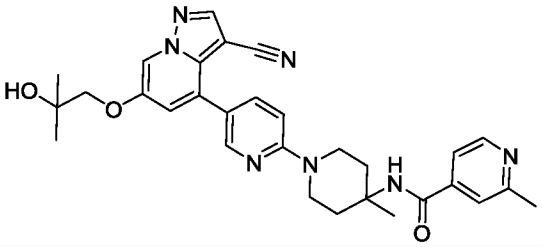
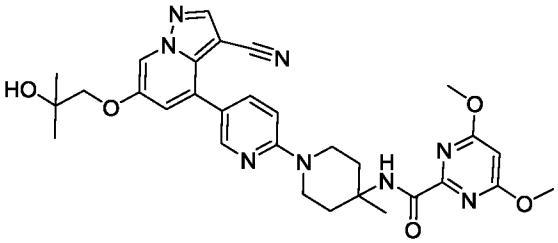
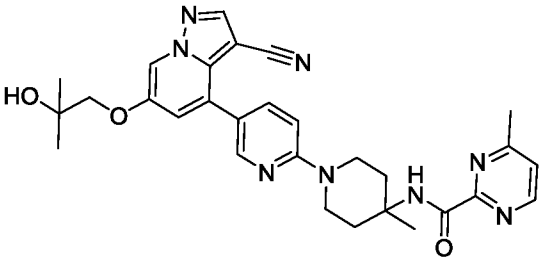
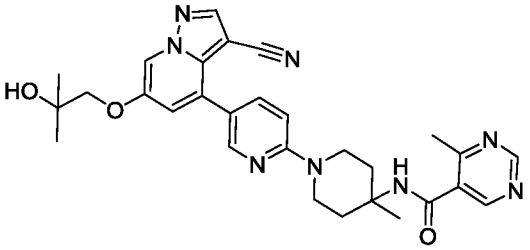
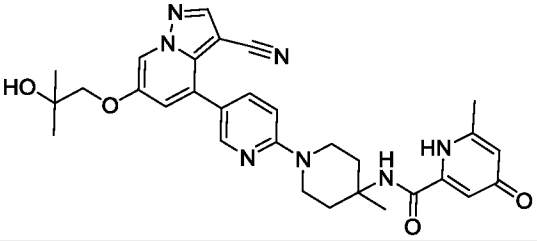
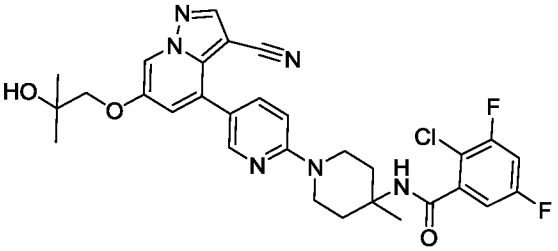
[001738] У суміш дифлуоропіколінамід-4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P48; 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (59 мг, 0,16 ммоль), 3,5-дифлуоропіколінової кислоти (25 мг, 0,16 ммоль) в ДМСО (793 мкл) додавали DIEA (73 мкл, 0,42 ммоль), а потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (29,7 мг, вихід 44,5%). МС (apci) m/z = 562,2 (M+H).

[001739] Сполуки з таблиці BB отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 132, замінюючи 3,5-дифлуоропіколінову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували зазначені в заголовку сполуки (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

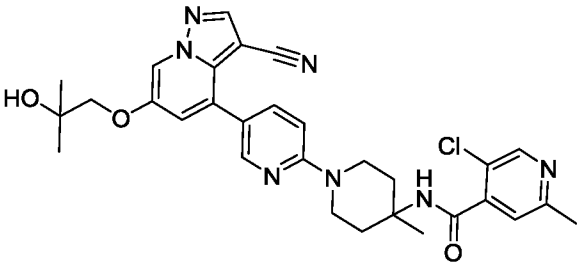
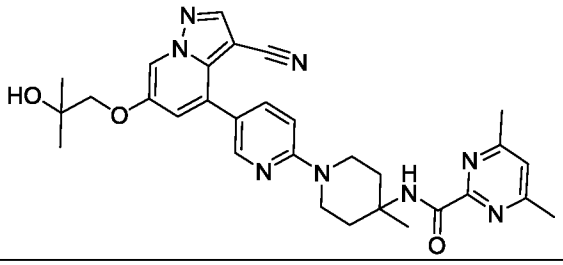
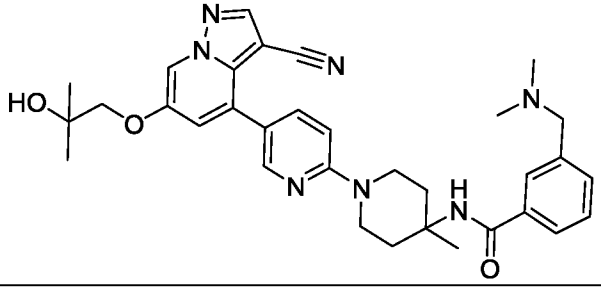
Таблиця BB

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
133		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-флуоро-5-метилбензамід	557,3 (M+H)

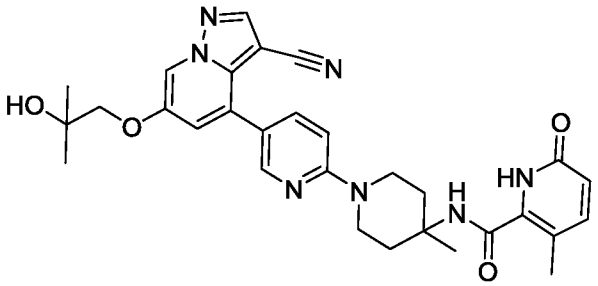
Таблиця BB

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
134		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-метилізонікотинамід	540,3 (M+H)
135		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4,6-диметоксипіримідин-2-карбоксамід	587,3 (M+H)
136		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4-метилпіримідин-2-карбоксамід	541,3 (M+H)
137		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4-метилпіримідин-5-карбоксамід	541,3 (M+H)
138		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксамід	556,3 (M+H).
139		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-3,5-дифлуоробензамід	595,2 (M+H)

Таблиця BB

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
140		5-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-2-метилізонікотинамід	561,3 (M+H)
141		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4,6-диметилпіримідин-2-карбоксамід	555,3 (M+H)
142		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-((диметиламіно)метил)бензамід	582,3 (M+H)

[001740] Приклад 143



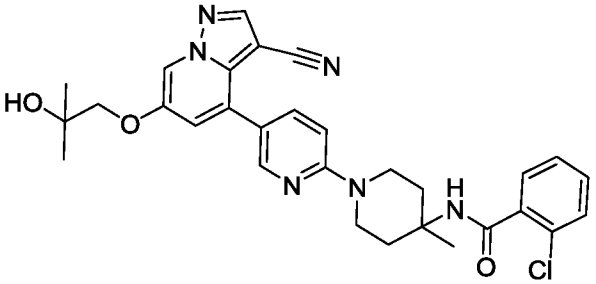
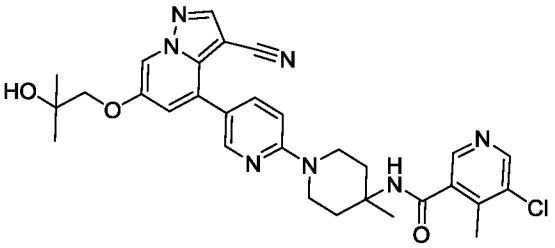
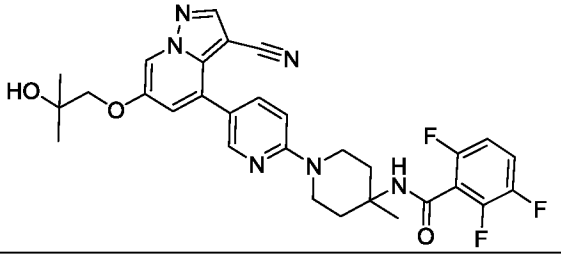
[001741] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксамід

[001742] У суміш дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P48; 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (90 мг, 0,238 ммоль), 6-гідрокси-3-метилпіколінової кислоти (36 мг, 0,238 ммоль) в ДМСО (793 мкл) додавали DIEA (93 мкл (0,535 ммоль), а потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 15,1%). МС (apci) m/z = 556,3 (M+H).

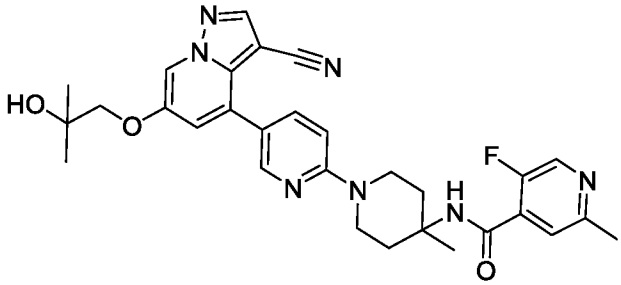
[001743] Сполуки з таблиці CC отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 143, замінюючи 6-гідрокси-3-метилпіколінову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а

тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця CC

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
144		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)бензамід	559,2 (M+H)
145		5-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-4-метилнікотинамід	574,3 (M+H)
146		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2,3,6-трифлуоробензамід	579,3 (M+H)

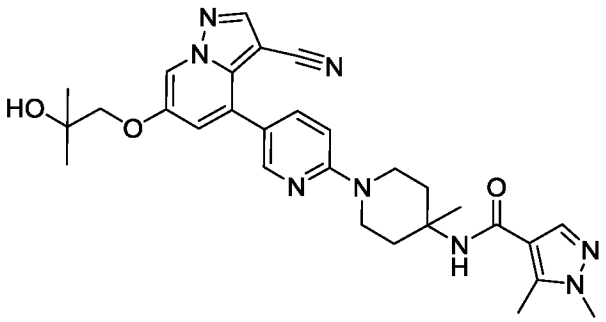
[001744] Приклад 147



[001745] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилізонікотинамід

[001746] У суміш дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P48; 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (90 мг, 0,238 ммоль), 5-флуоро-2-метилізонікотинової кислоти (18 мг, 0,12 ммоль) в ДМСО (793 мкл) додавали DIEA (93 мкл (0,535 ммоль), а потім перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (41,9 мг, вихід 63,2%) МС (apci) m/z = 558, 3 (M+H).

[001747] Приклад 148

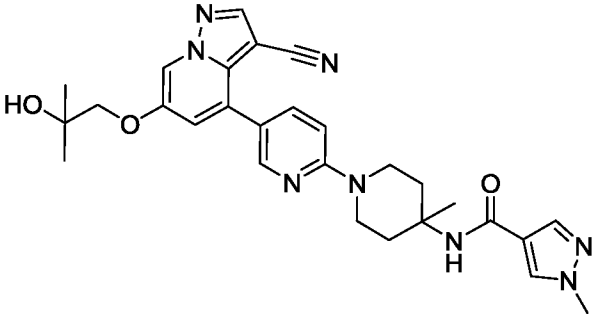
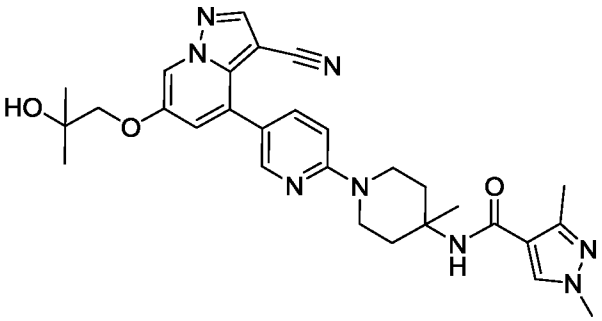


[001748] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1,5-диметил-1H-піразоло-4-карбоксамід

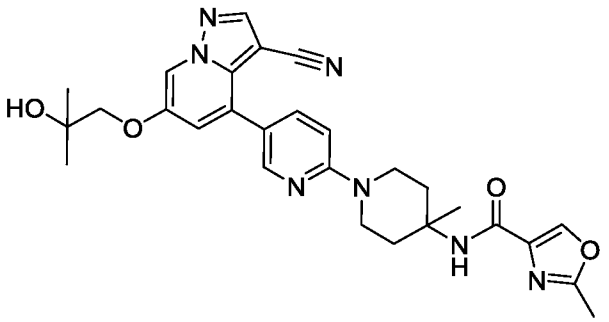
[001749] У суміш дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 1,5-диметил-1H-піразоло-4-карбоксаміду (25 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) додавали DIEA (104 мкл, 0,59 ммоль), а потім перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим розчином $NaHCO_3$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (1-10% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (41,9 мг, вихід 63,2%) МС (apci) m/z = 543,20 (M+H).

[001750] Сполуки з таблиці DD отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 148, замінюючи 1,5-диметил-1H-піразоло-4-карбонову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця DD

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
149		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-метил-1H-піразоло-4-карбоксамід	528,6 (M+H)
150		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1,3-диметил-1H-піразоло-4-карбоксамід	543,2 (M+H)

[001751] Приклад 151

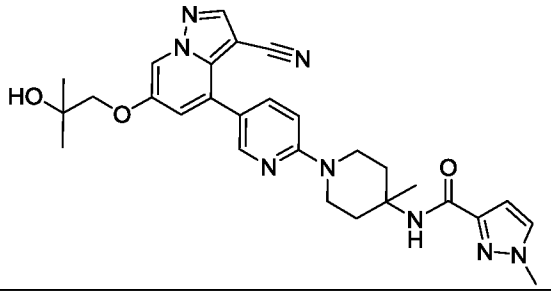
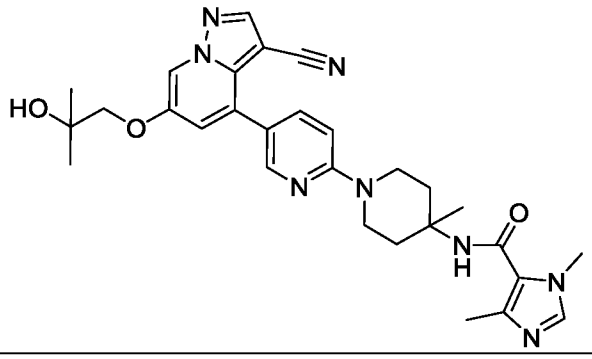


[001752] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-метилоксазол-4-карбоксамід

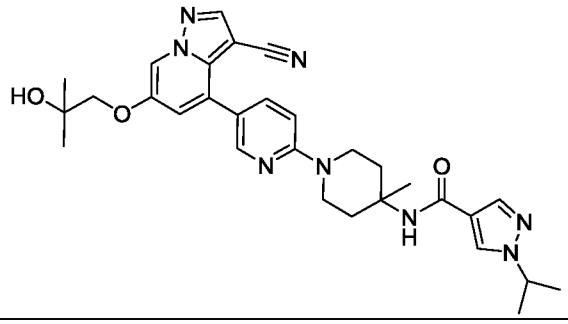
[001753] У суміш дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P46; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 2-метилоксазол-4-карбоксаміду (18 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) додавали DIEA (104 мкл, 0,59 ммоль), а потім перемішували протягом 20 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (5 мл) і промивали 0,1 М розчином NaOH. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з MTBE з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 23,8%) МС (apci) m/z = 543,20 (M+H).

[001754] Сполуки з таблиці EE отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 151, замінюючи 2-метилоксазол-4-карбонову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Зазначені в заголовку сполуки отримували в очищенному вигляді за допомогою аналогічного очищення і очищення за допомогою розтирання.

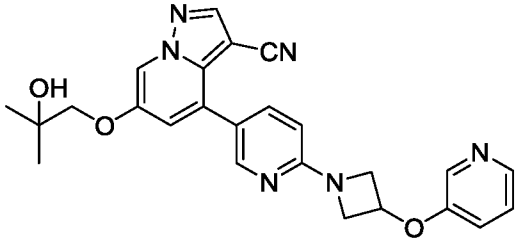
Таблиця EE

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
152		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-метил-1H-піразоло-3-карбоксамід	528,2 (M+H)
153		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1,4-диметил-1H-імідазол-5-карбоксамід	543,20 (M+H)

Таблиця EE

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
154		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-ізопропіл-1H-піразоло-4-карбоксамід	557,20 (M+H).

[001755] Приклад 155

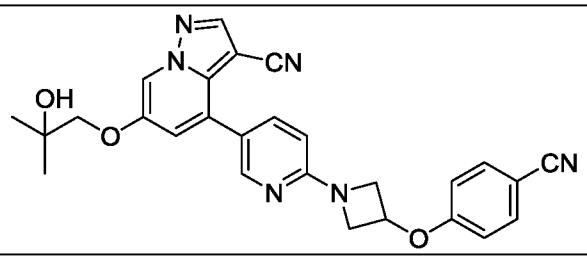


[001756] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(піридин-3-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

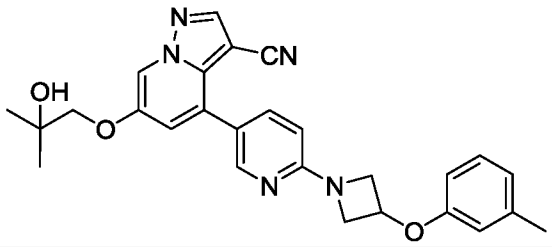
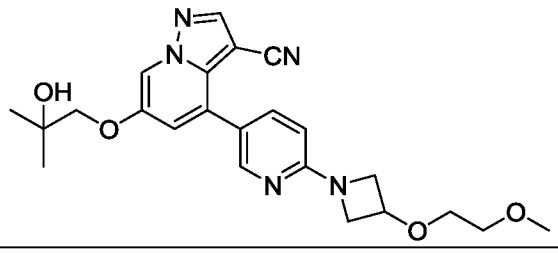
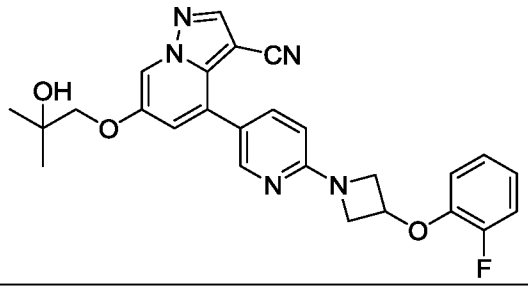
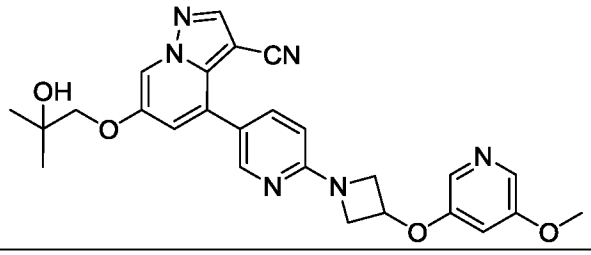
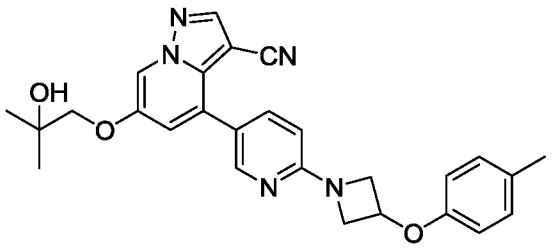
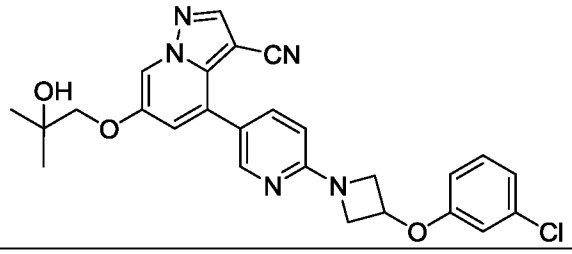
[001757] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 30,7 мг, 0,0941 ммоль), 3-(азетидин-3-ілокси)піридину (28,3 мг, 0,188 ммоль) і TEA (78,7 мкл, 0,564 ммоль) в DMA (627 мкл) перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ і промивали насиченим розчином $Na_2CO_{3(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (17 мг, вихід 39.6%). МС (apci) m/z = 457,2 (M+H).

[001758] Сполуки з таблиці FF були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 155, замінюючи 3-(азетидин-3-ілокси)піридин відповідним азетидиновим нуклеофілом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

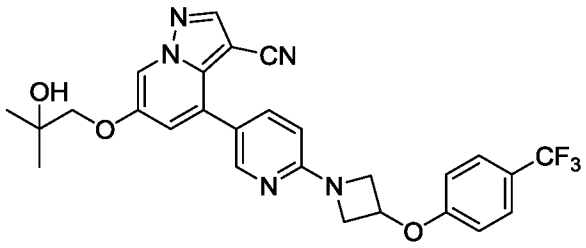
Таблиця FF

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
156		4-(6-(3-(4-ціанофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	481,1 (M+H)

Таблиця FF

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
157		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(м-толілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	470,2 (M+H)
158		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(2-метоксиетокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	438,2 (M+H)
159		4-(6-(3-(2-флуорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	474,1 (M+H)
160		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метоксипіридин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло [1,5а]піридин-3-карбонітрил	487,1 (M+H)
161		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(п-толілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	470,2 (M+H)
162		4-(6-(3-(3-хлорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	490,1 (M+H)

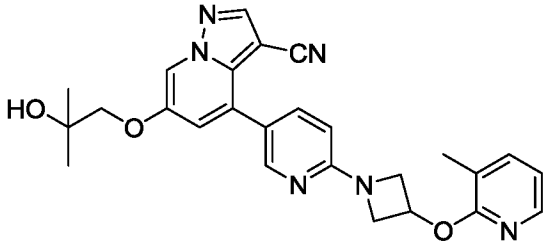
[001759] Приклад 163



[001760] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(4-(трифлуорометил)фенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001761] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 36,4 мг, 0,112 ммоль), гідрохлорид 3-(4-(трифлуорометил)фенокси)азетидин (70,7 мг, 0,279 ммоль) і TEA (93,3 мкл, 0,669 ммоль) в DMA (372 мкл) перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ і промивали насиченим розчином $Na_2CO_{3(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 25,7%). МС (apci) m/z = 524,1 (M+H).

[001762] Приклад 164

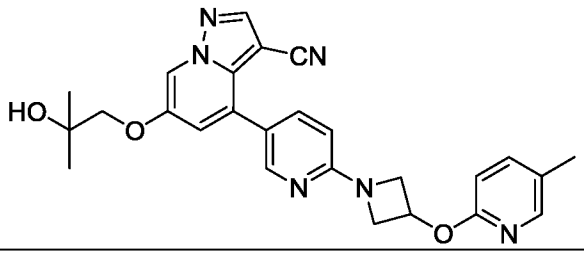
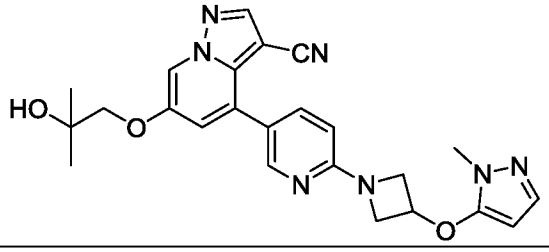
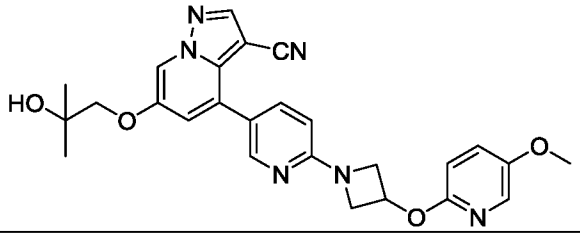
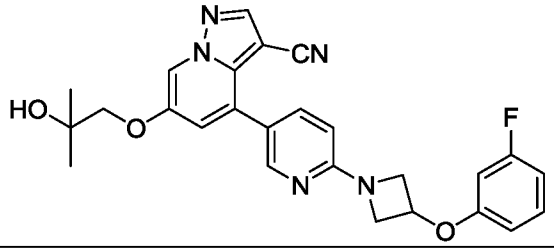


[001763] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((3-метилпіридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

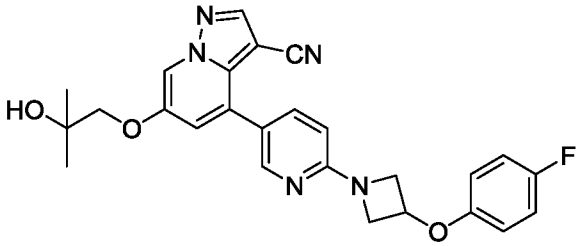
[001764] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль), дигідрохлорид 2-(азетидин-3-ілокси)-3-метилпіридину (76,3 мг, 0,322 ммоль) і TEA (117 мкл, 0,858 ммоль) в DMA (358 мкл) перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим розчином $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9,4 мг, вихід 18,6%). МС (apci) m/z = 471,10 (M+H).

[001765] Сполуки з таблиці GG були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 164, замінюючи дигідрохлорид 3-(азетидин-3-ілокси)метилпіридин відповідним азетідиновим нуклеофілом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця GG

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
165		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метилпіридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло [1,5-а]піридин-3-карбонітрил	471,20 (M+H)
166		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((1-метил-1H-піразоло-5-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	460,20 (M+H)
167		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло [1,5-а]піридин-3-карбонітрил	487,20 (M+H)
168		4-(6-(3-(3-флуорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	474,20 (M+H)

[001766] Приклад 169

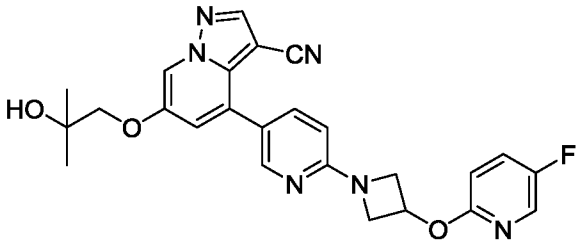


[001767] 4-(6-(3-(4-флуорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001768] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 36,5 мг, 0,112 ммоль), гідрохлорид 3-(4-флуорофенокси)азетидину (68,3 мг, 0,336 ммоль) і TEA (91,8 мкл, 0,671 ммоль) в DMA (358 мкл) перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду

натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (23,5 мг, вихід 44,4%). МС (apci) m/z = 474,20 (M+H).

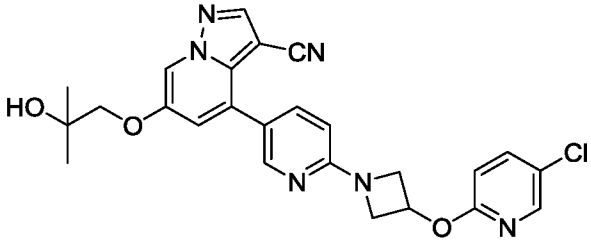
[001769] Приклад 170



[001770] 4-(6-(3-((5-флуоропіридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001771] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль), дигідрохлорид 2-(азетидин-3-ілокси)-5-флуоропіридину (51,7 мг, 0,215 ммоль) і TEA (65,1 мкл, 0,644 ммоль) в DMA (358 мкл) перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8,3 мг, вихід 16,3%). МС (apci) m/z = 475,20 (M+H).

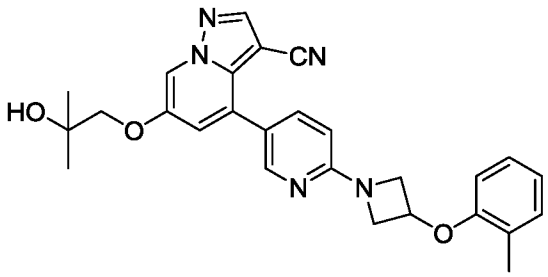
[001772] Приклад 171



[001773] 4-(6-(3-((5-хлоропіридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001774] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль), дигідрохлорид 2-(азетидин-3-ілокси)-5-хлоропіридину (94,7 мг, 0,368 ммоль) і TEA (117 мкл, 0,858 ммоль) в DMA (358 мкл) перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (19,1 мг, вихід 36,3%). МС (apci) m/z = 491,10 (M+H).

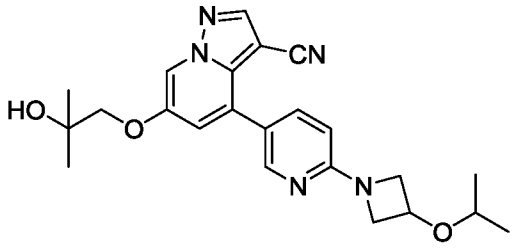
[001775] Приклад 172



[001776] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(о-толілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001777] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль), 3-(2-метилфенокси)азетидину (52,2 мг, 0,322 ммоль) і TEA (44 мкл, 0,322 ммоль) в DMA (358 мкл) перемішували протягом ночі при 105 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелі (40-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента). Домішки і фракції, що залишились та містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21,6 мг, вихід 42,9%). МС (apci) m/z = 470,20 (M+H).

[001778] Приклад 173

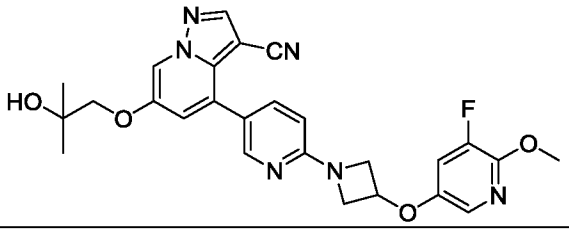
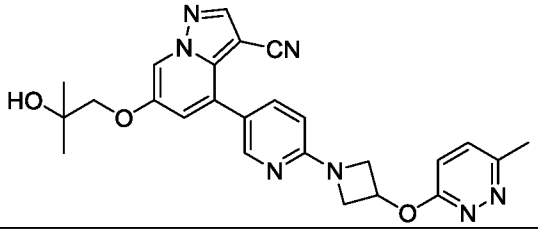


[001779] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-ізопропоксиазетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

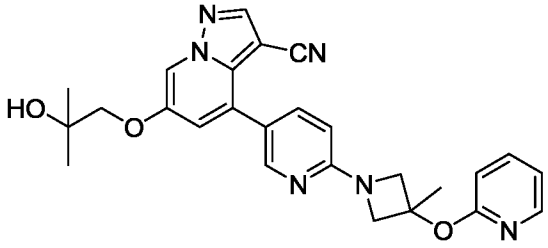
[001780] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль), гідрохлорид 3-(1-метилетокси)азетидину (48,8 мг, 0,322 ммоль) і TEA (73 мкл, 0,536 ммоль) в DMA (358 мкл) перемішували протягом ночі при 90 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,8 мг, вихід 37,2%). МС (apci) m/z = 422,20 (M+H).

[001781] Сполуки з таблиці GG були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 173, замінюючи гідрохлорид 3-(1-метилетокси)-азетдину відповідним азетидиновим нуклеофілом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця HH

Приклад №	Структура	Хімічна назва	PXMC m/z
174		4-(6-(3-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло [1,5-a]піридин-3-карбонітрил	505,20 (M+H)
175		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	472,20 (M+H)

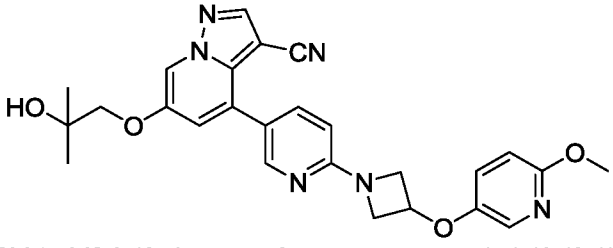
[001782] Приклад 176



[001783] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-метил-3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001784] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 76,1 мг, 0,233 ммоль), 2-((3-метилазетидин-3-іл)окси)піридину (95 мг, 0,579 ммоль) і TEA (159 мкл, 1,17 ммоль) в DMA (777 мкл) перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (33 мг, вихід 30,1%). MC (apci) m/z = 471,20 (M+H).

[001785] приклад 177

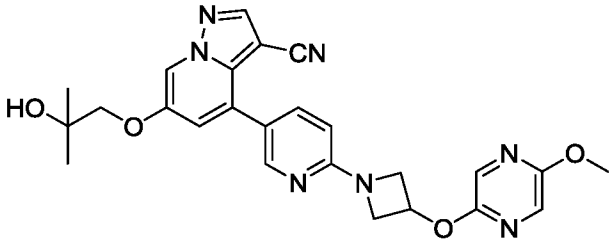


[001786] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001787] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 75,8 мг, 0,232 ммоль), 5-(азетидин-3-ілокси)-2-метоксипіридину (93 мг, 0,516 ммоль) і TEA (118 мкл, 1,16 ммоль) в DMA (774 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього

середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (65,6 мг, вихід 58%). МС (apci) m/z = 487,15 (M+H).

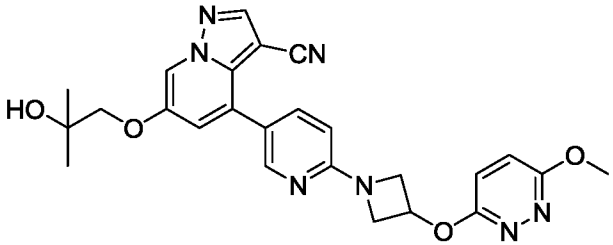
[001788] Приклад 178



[001789] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001790] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 32,2 мг, 0,0987 ммоль), 2-(азетидин-3-ілокси)-5-метоксипіразину (41,7 мг, 0,230 ммоль) і TEA (67,5 мкл, 0,493 ммоль) в DMA (329 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14,8 мг, вихід 30,8%). МС (apci) m/z = 488,20 (M+H).

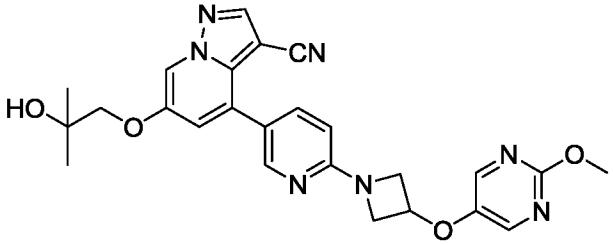
[001791] Приклад 179



[001792] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001793] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 32,2 мг, 0,0987 ммоль), 3-(азетидин-3-ілокси)-6-метоксипіридазину (51 мг, 0,281 ммоль) і TEA (67,5 мкл, 0,493 ммоль) в DMA (329 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (28,6 мг, вихід 59,5%). МС (apci) m/z = 488,20 (M+H).

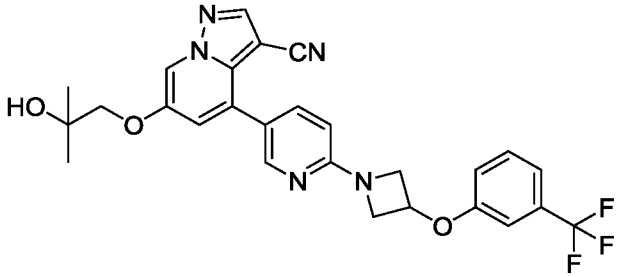
[001794] Приклад 180



[001795] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001796] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 30,0 мг, 0,0919 ммоль), 5-(азетидин-3-ілокси)-2-метоксипіримідину (56 мг, 0,309 ммоль) і TEA (101 мкл, 0,735 ммоль) в DMA (306 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14,9 мг, вихід 33,2%). МС (apci) m/z = 488,20 (M+H).

[001797] Приклад 181

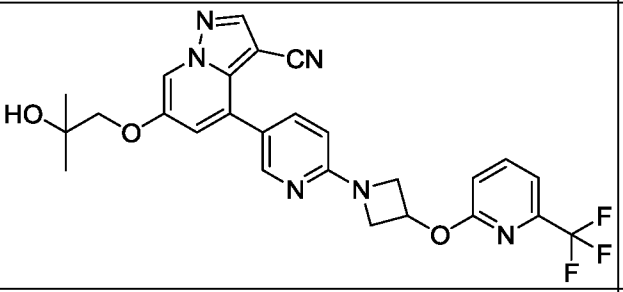
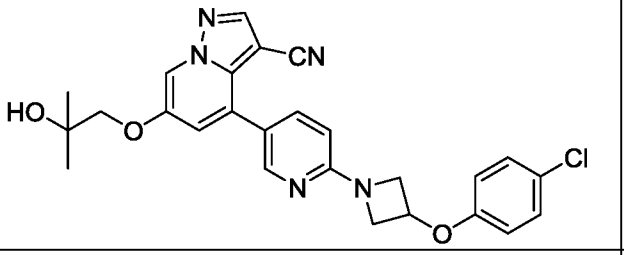
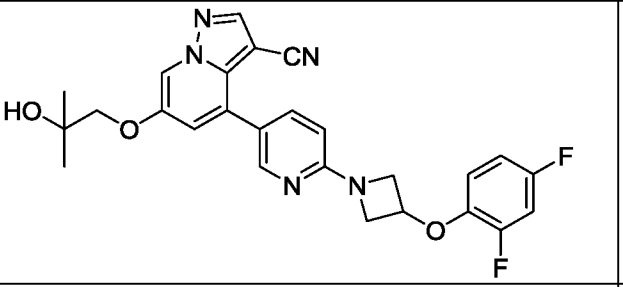
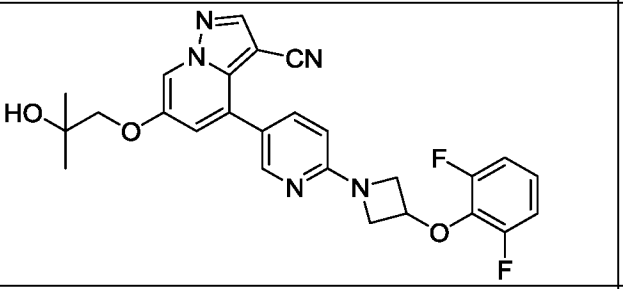
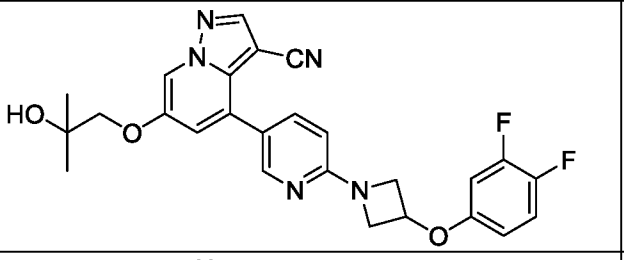
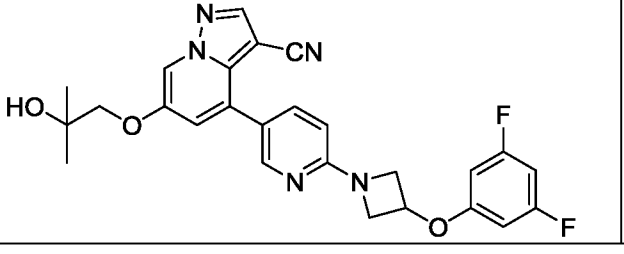


[001798] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(3-(трифлуорометил)фенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

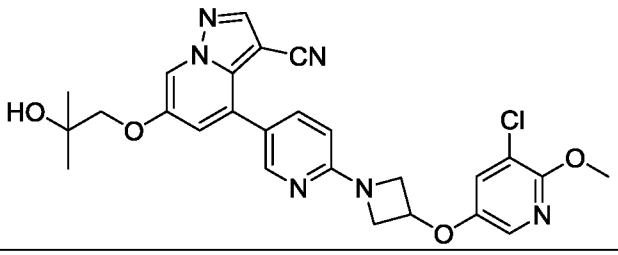
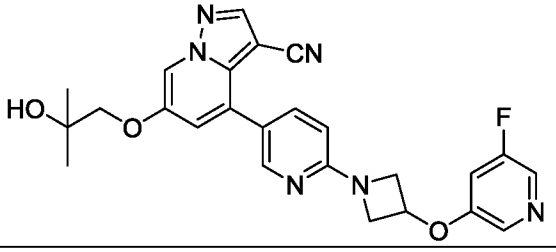
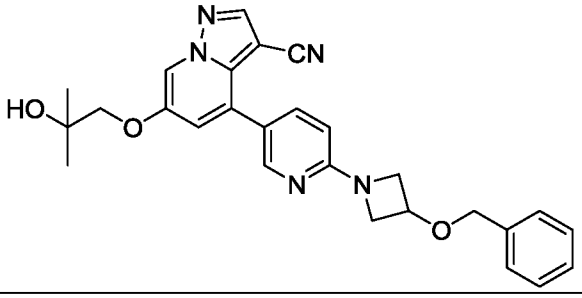
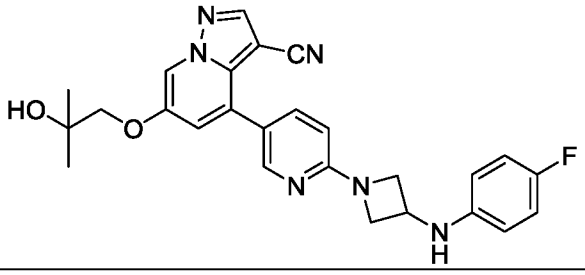
[001799] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 31,9 мг, 0,0978 ммоль), гідрохлорид 3-[3-(трифлуорометил)фенокси]азетидину (74,4 мг, 0,293 ммоль) і TEA (93,6 мкл, 0,684 ммоль) в DMA (326 мкл) перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим розчином $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (36,6 мг, вихід 71,5%). МС (apci) m/z = 524,10 (M+H).

[001800] Сполуки з таблиці II були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 181, замінюючи гідрохлорид 3-[3-(трифлуорометил)фенокси]азетидин відповідним азетидиновим нуклеофілом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення отримували зазначені в заголовку сполуки.

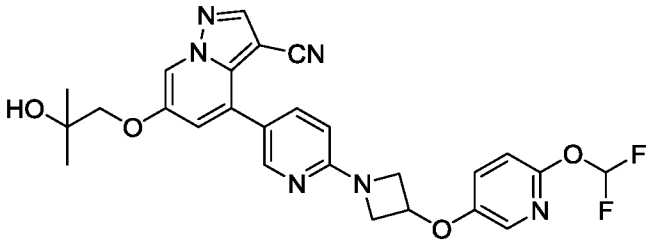
Таблиця II

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
182		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-(трифлуорометил)піридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло [1,5-a]піридин-3-карбонітрил	525,10 (M+H)
183		4-(6-(3-(4-хлорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	490,10 (M+H)
184		4-(6-(3-(2,4-дифлуорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	492,15 (M+H)
185		4-(6-(3-(2,6-дифлуорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	492,10 (M+H)
186		4-(6-(3-(3,4-дифлуорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	492,10 (M+H)
187		4-(6-(3-(3,5-дифлуорофенокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	492,15 (M+H)

Таблиця II

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
188		4-(6-(3-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло [1,5-а]піридин-3-карбонітрил	521,10 (M+H)
189		4-(6-(3-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	475,10 (M+H)
190		4-(6-(3-(бензилокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	470,20 (M+H)
191		4-(6-(3-((4-флуорофеніл)аміно)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	473,20 (M+H)

[001801] Приклад 192

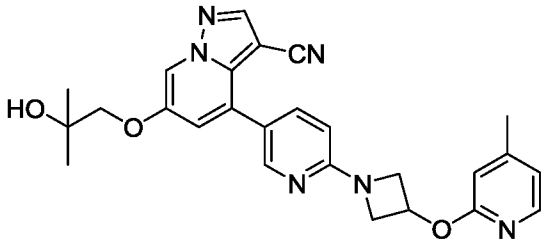


[001802] 4-(6-(3-((6-(дифлуорометокси)піридин-3-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001803] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 30,7 мг, 0,0941 ммоль), 5-(азетидин-3-ілокси)-2-(дифлуорометокси)піридину (55 мг, 0,254 ммоль) і TEA (64,3 мкл, 0,470 ммоль) в DMA (314 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та

екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (39,9 мг, вихід 81,2%). МС (apci) m/z = 523,20 (M+H).

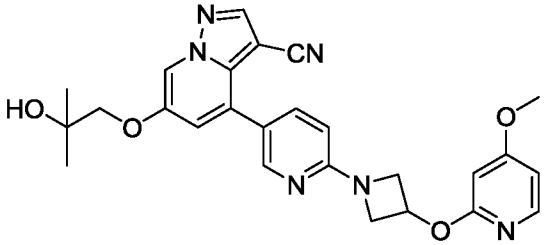
[001804] Приклад 193



[001805] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((4-метилпіридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001806] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25,5 мг, 0,0781 ммоль), 2-(азетидин-3-ілокси)-4-метилпіридину (50 мг, 0,304 ммоль) і TEA (74,8 мкл, 0,547 ммоль) в DMA (391 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (19,3 мг, вихід 52,5%). МС (apci) m/z = 471,3 (M+H).

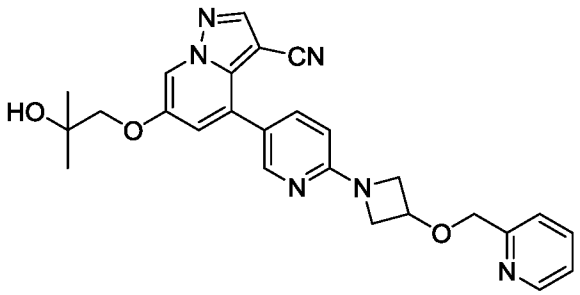
[001807] Приклад 194



[001808] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((4-метоксипіридин-2-іл)окси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001809] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 28 мг, 0,0858 ммоль), 2-(азетидин-3-ілокси)-4-метоксипіридину (15,5 мг, 0,858 ммоль) і TEA (82,1 мкл, 0,601 ммоль) в DMA (286 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,9 мг, вихід 40,5%). МС (apci) m/z = 487,20 (M+H).

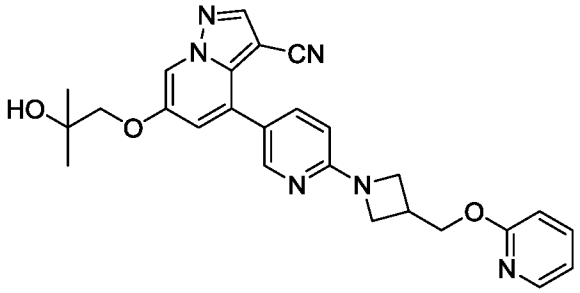
[001810] Приклад 195



[001811] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілметокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001812] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25 мг, 0,077 ммоль), 2-((азетидин-3-ілокси)метил)піридину (17 мг, 0,10 ммоль) і TEA (73 мкл, 0,54 ммоль) в DMA (260 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (6,6 мг, вихід 18%). МС (apci) m/z = 471,20 (M+H).

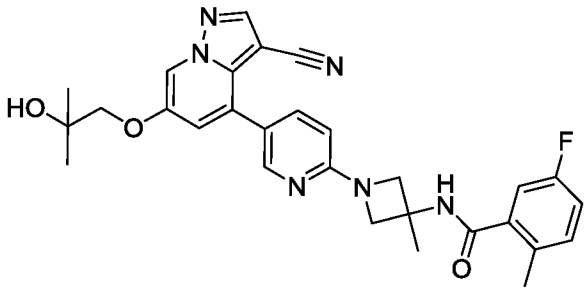
[001813] Приклад 196



[001814] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((піридин-2-ілокси)метил)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001815] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 26 мг, 0,0797 ммоль), 2-(азетидин-3-ілметокси)піридину (73,5 мг, 0,448 ммоль) і TEA (76,3 мкл, 0,558 ммоль) в DMA (266 мкл) перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,6 мг, вихід 44,3%). МС (apci) m/z = 471,20 (M+H).

[001816] Приклад 197



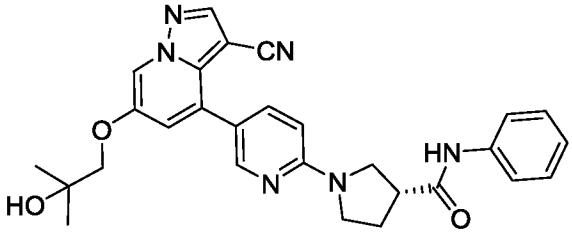
[001817] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[001818] Стадія 1: Отримання трет-бутил-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)карбамат. Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 753 мг, 2,307 ммоль), гідрохлорид трет-бутил(3-метилазетидин-3-іл)карбамату (770,9 мг, 3,461 ммоль) і DIEA (1,809 мл, 10,38 ммоль) в ДМСО (4,615 мл) перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-10% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,089 мг, вихід 95,81%) з достатнім ступенем чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 493,3 (M+H).

[001819] Стадія 2: Отримання 4-(6-(3-аміно-3-метилазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)карбамату (1,089 г, 2,211 ммоль) в ДХМ (5,527 мл) додавали ТФК (10 мл, 130 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при температурі навколишнього середовища суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розбавляли EtOAc, і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію і сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (800 мг, вихід 92,2%) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[001820] Стадія 3: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду. У суміш 4-(6-(3-аміно-3-метилазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (54 мг, 0,138 ммоль), HATU (57,5 мг, 0,151 ммоль), 5-флуоро-2-метилбензенової кислоти (42,4 мг, 0,275 ммоль) в ДМСО (1,38 мл) додавали DIEA (120 мкл,0,688 ммоль), а потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0,5-10% MeOH у ДХМ з 0,05-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (48,2 мг, вихід 66,3%) МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[001821] Приклад 198



[001822] (R)-1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-фенілпіролідин-3-карбоксамід

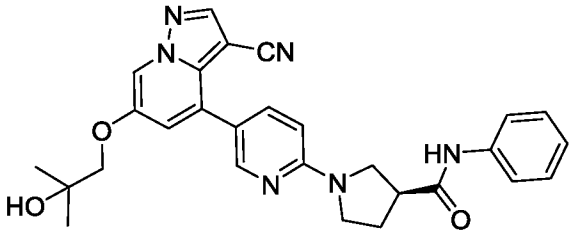
[001823] Стадія 1: Отримання трет-бутил-(R)-3-(фенілкарбамоіл)піролідин-1-карбоксилату. У суміш (R)-1-N-Boc-бета-проліну (504,1 мг, 2,34 ммоль), HATU (1,069 г, 2,810 ммоль) і аніліну (239,9 мг, 2,576 ммоль) в ДХМ (25 мл) додавали DIEA (816 мкл, 4,684 ммоль), а потім перемішували 60 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-60% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки

(передбачуваний теоретичний вихід, 679 мг, 2,34 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

[001824] Стадія 2: Отримання (R)-N-фенілпіролідин-3-карбоксаміду. До трет-бутил-(R)-3-(фенілкарбамоіл)піролідин-1-карбоксилату (передбачуване 679 мг, 2,34 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (218,9 мг, вихід 49,13% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 191,10 (M+H).

[001825] Стадія 3: Отримання (R)-1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-фенілпіролідин-3-карбоксаміду. Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 33,4 мг, 0,102 ммоль, (R)-N-фенілпіролідин-3-карбоксаміду (58,4 мг, 0,307 ммоль) і TEA (69,4 мкл, 0,512 ммоль) в DMA (512 мкл) перемішували протягом ночі при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію і органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (36,8 мг, вихід 72,4%). МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[001826] Приклад 199



[001827] (S)-1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-фенілпіролідин-3-карбоксамід

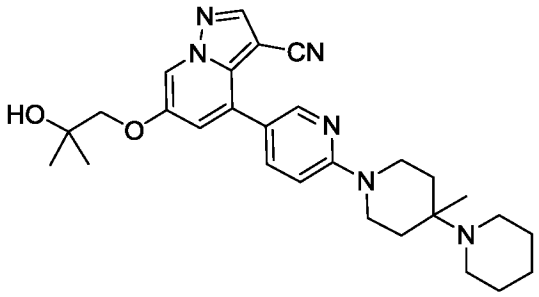
[001828] Стадія 1: Отримання трет-бутил-(S)-3-(фенілкарбамоіл)піролідин-1-карбоксилату. У суміш трет-бутил-(S)-3-(фенілкарбамоіл)піролідин-1-карбоксилату (518,6 мг, 2,409 ммоль), HATU (1,008 г, 2,891 ммоль) та аніліну (269,3 мг, 2,891 ммоль) в ДХМ (25) мл) додавали DIEA (816 мкл, 4,684 ммоль), а потім перемішували протягом 60 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-60% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 699 мг, 2,409 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

[001829] Стадія 2: Отримання (S)-N-фенілпіролідин-3-карбоксаміду. До трет-бутил-(S)-3-(фенілкарбамоіл)піролідин-1-карбоксилату (передбачувана 699 мг, 2,409 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (458,4 мг, вихід 98% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 191,10 (M+H).

[001830] Стадія 3: Отримання (S)-1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-фенілпіролідин-3-карбоксаміду. Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 28 мг, 0,086 ммоль), (S)-N-фенілпіролідин-3-карбоксаміду (49 мг, 0,257 ммоль) і TEA (58 мкл, 0,429 ммоль) в DMA (572 мкл) перемішували протягом ночі при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію і органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над

безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,7 мг, вихід 39%). МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

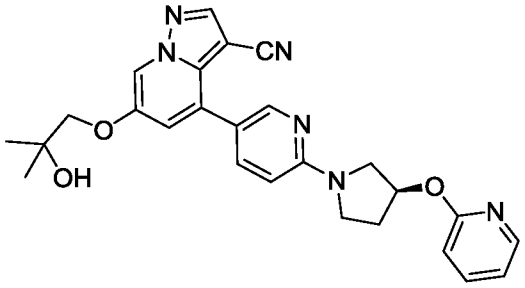
[001831] Приклад 200



[001832] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4'-метил[1,4'-біпіперидин]1-'іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил.

[001833] Через суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 50 мг, 0,153 ммоль), дигідрохлорид 4'-метил-[1,4']біпіперидинілу (54,7 мг, 0,215 ммоль) і DIEA (133 мкл, 0,766 ммоль) в ДМСО (306 мкл) продували аргон і перемішували протягом ночі при 90 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (27 мг, вихід 36%). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

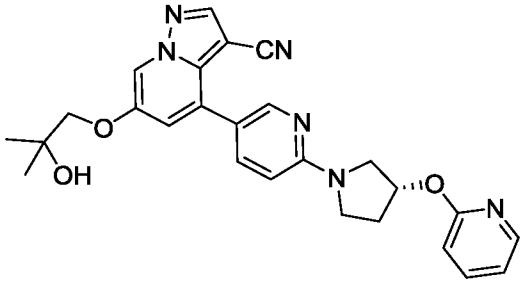
[001834] Приклад 201



[001835] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001836] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 394 мг, 1,208 ммоль, дигідрохлорид (S)-2-(піролідин-3-ілокси)піридину (1,146 г, 4,833 ммоль) і TEA (1,639 мл, 12,08 ммоль) в DMA (12 мл) перемішували 16 годин при 90 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (400 мг, вихід 70%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65-8,64 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,31-8,30 (дд, 1H), 8,22-8,20 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,26-7,25 (д, 1H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,85 - 6,83 (м, 1H), 6,61-6,59 (д, 1H), 5,69-5,67 (м, 1H) 4,69 (с, 1H), 3,86-3, 81 (м, 3H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 1H), 2,42-2,22 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).

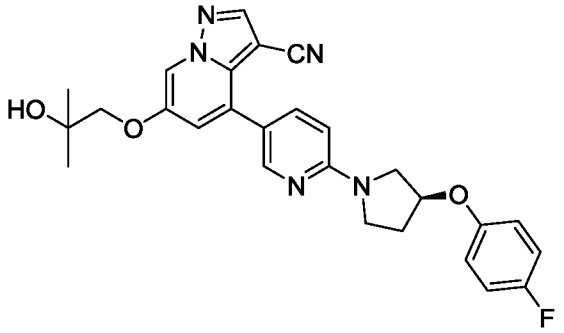
[001837] Приклад 202



[001838] (R)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001839] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25 мг, 0,077 ммоль) в DMA (100 мкл) додавали TEA (27 мкл, 0,192 ммоль) і гідрохлорид (R)-2-(піролідин-3-ілокси)піридину (15,4 мг, 0,077 ммоль) і перемішували протягом ночі при 110 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували ДХМ (3×10 мл) використовуючи фільтр для фазового поділу. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (0-60% ACN у воді як градієнт елюента) з отриманням очищеної сполуки, зазначеної в заголовку (16 мг, вихід 44%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

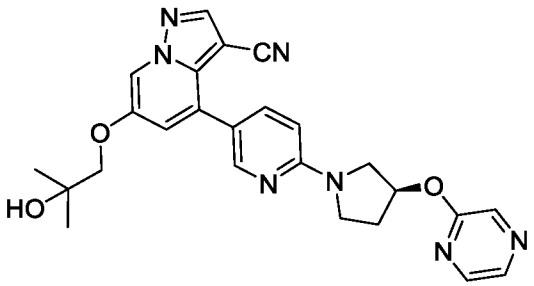
[001840] Приклад 203



[001841] (S)-4-(6-(3-(4-флуорофенокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001842] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 31,6 мг, 0,097 ммоль) в DMA (1 мл) додавали гідрохлорид (S)-3-(4-флуорофенокси)піролідину (22,1 мг, 0,102 ммоль) з наступним додаванням TEA (65,7 мкл, 0,484 ммоль) і перемішували протягом ночі при 90 °C. До реакційної суміші додавали додаткову кількість гідрохлорид (S)-3-(4-флуорофенокси)піролідину (8,8 мг, 0,48 ммоль) і реакційну суміш продовжували перемішувати протягом додаткових 16 годин при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-50% ацетону в ДХМ як градієнт елюента). Домішки та фракції, що залишились та містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9.8 мг, вихід 20,8%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001843] Приклад 204



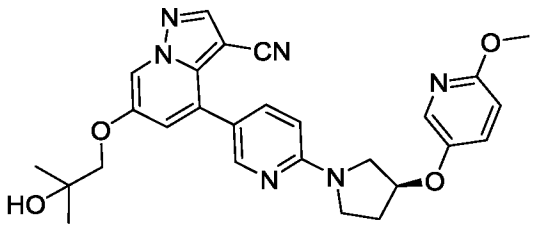
[001844] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(піразин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001845] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-(піразин-2-ілокси)піролідин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил(S)-3-(фенілкарбамоіл)піролідин-1-карбоксилату (264,5 мг, 1,413 ммоль) в ДМФА (7,1 мл) додавали 2-хлоропіразин (192,2 мг, 1,695 ммоль), а потім гідрид натрію (60% мас./мас., 113 мг, 2,825 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-60% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 374,9 мг, 1,413 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 5,49 (с, 1H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,48-3,31 (м, 3H) 2,23-2,04 (м, 2H), 1,40-1,39 (д, 9H).

[001846] Стадія 2: Отримання (S)-2-(піролідин-3-ілокси)піразину. До розчину трет-бутил(S)-3-(піразин-2-ілокси)піролідин-1-карбоксилату (передбачувана 374,9 мг, 1,413 ммоль) в 3 мл ДХМ додавали ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 годин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (72,1 мг, вихід 31% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 5,46-5,42 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,09 -2,95 (м, 3H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H).

[001847] Стадія 3: Отримання (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(піразин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 30,8 мг, 0,094 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (64 мкл, 0,472 ммоль), а потім (S)-2-(піролідин-3-ілокси)піразин (71,7 мг, 0,434 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакцію очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Домішки, що залишились та фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок ще раз очищали хроматографією на силікагелі (5-95% ацетону в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (36,2 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[001848] Приклад 205



[001849] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

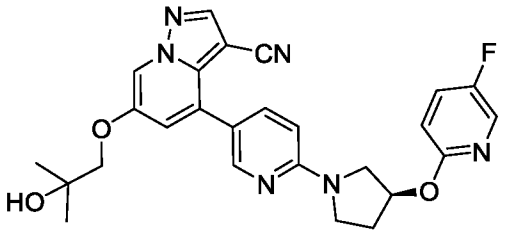
[001850] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил(R)-3-((метилсульфоніл)окси)піролідин-1-карбоксилату (інтермедіат R14; 208,7 мг, 0,787 ммоль) в ДМФА (8 мл) додавали 5-гідрокси-2-метоксилпіридин (118,1 мг, 0,944 ммоль), потім карбонат калію (217,4 мг, 1,573 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію,

потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-75% ацетон в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 231 мг, 0,787 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 295,1 (M+H).

[001851] Стадія 2: Отримання (S)-2-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачувана 231 мг, 0,787 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (54,6 мг, вихід 36% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001852] Стадія 3: Отримання (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 60,8 мг, 0,186 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (126 мкл, 0,932 ммоль), а потім (S)-2-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піридин (54,3 мг, 0,279 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (39,5 мг, вихід 42%). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001853] Приклад 206



[001854] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

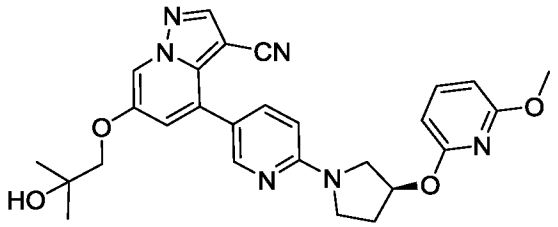
[001855] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((5-флуоропіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил(R)-3-((метилсульфоніл)окси)піролідин-1-карбоксилату (інтермедіат R14; 200,8 мг, 0,757 ммоль) в ДМФА (8 мл) додавали 5-флуоро-2-гідроксипіридин (102,7 мг, 0,908 ммоль), потім карбонат калію (209,2 мг, 1,514 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 60 годин при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-75% ацетон в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 213,5 мг, 0,757 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

[001856] Стадія 2: Отримання (S)-5-флуоро-2-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((5-флуоропіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачається 213,5 мг, 0,75 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (57,2 мг, вихід 41% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 183,1 (M+H).

[001857] Стадія 3: Отримання (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 30,3 мг, 0,093 ммоль) і (S)-5-флуоро-2-(піролідин-3-ілокси)піридину (55,8 мг, 0,31 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (63 мкл, 0,464 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим

розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (29,6 мг, вихід 65%). МС (apci) m/z = 489,2 (M+H).

[001858] Приклад 207



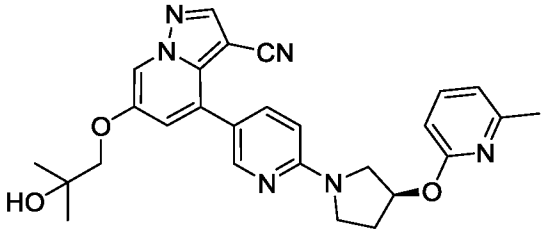
[001859] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001860] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші (S)-1-Boc-3-гідроксипіролідину (112,5 мг, 0,601 ммоль) і 2-хлоро-6-метоксипіридину (86 мкл, 0,721 ммоль) в ДМФА (6 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 48,1 мг, 1,20 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Додавали додаткову кількість гідриду натрію (60% мас./мас., 48,1 мг, 1,20 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 16 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту, який безпосередньо використовували на наступній стадії, припускаючи кількісний вихід. МС (apci) m/z = 195,1 (M-Boc).

[001861] Стадія 2: Отримання (S)-2-метокси-6-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачувана 176,8 мг, 0,601 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (81,6 мг, вихід 70% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001862] Стадія 3: Отримання (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 57,2 мг, 0,175 ммоль) і (S)-2-метокси-6-(піролідин-3-ілокси)піридину (71,5 мг, 0,368 ммоль) в DMA (3 мл) додавали TEA (64 мкл, 0,472 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (56,6 мг, вихід 65%). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001863] Приклад 208



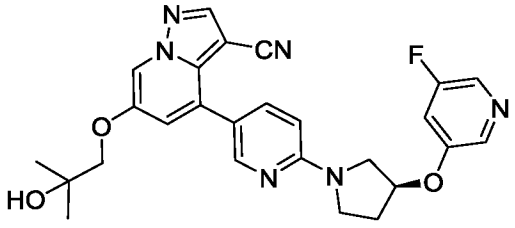
[001864] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метилпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001865] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((6-метилпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші (S)-1-Boc-3-гідроксипіролідину (112,5 мг, 0,601 ммоль) і 2-хлоро-6-метилпіридину (74 мкл, 0,669 ммоль) в ДМФА (6 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 44,6 мг, 1,11 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Додавали додаткову кількість гідриду натрію (60% мас./мас., 44,6 мг, 1,11 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 16 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 155 мг, 0,557 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 279,1 (M+H).

[001866] Стадія 2: Отримання (S)-2-метил-6-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((6-метилпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачуваний 155 мг, 0,557 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (81,6 мг, вихід 70% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 179,1 (M+H).

[001867] Стадія 3: Отримання (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метилпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 53,3 мг, 0,163 ммоль) і (S)-2-метил-6-(піролідин-3-ілокси)піридину (69,9 мг, 0,392 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (111 мкл, 0,817 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі 1-30% MeOH в EtOAc з 0,1-2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (60,8 мг, вихід 76,8%) МС (apci) m/z = 485,2 (M+H)

[001868] Приклад 209



[001869] (S)-4-(6-(3-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

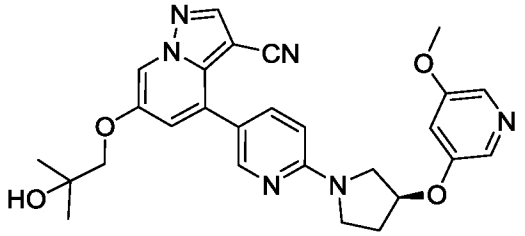
[001870] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші трет-бутил-(R)-3-((метилсульфоніл)окси)піролідин-1-карбоксилату (інтермедіат R14; 301,5 мг, 1,136 ммоль) і 5-флуоропіридин-3-олу (154,2 мг, 1,364 ммоль) в ДМФА (11 мл) додавали карбонат калію (314,1 мг, 2,273 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на

силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 320.7 мг, 1,136 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

[001871] Стадія 2: Отримання (S)-3-флуоро-5-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачуване 320,7 мг, 1,136 ммоль) в 2,5 мл ДХМ додавали ТФК (2,5 мл, 32,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (57,2 мг, вихід 41% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 183,1 (M+H).

[001872] Стадія 3: Отримання (S)-4-(6-(3-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 32,7 мг, 0,10 ммоль) і (S)-3-флуоро-5-(піролідин-3-ілокси)піридину (48,4 мг, 0,266 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (68 мкл, 0,501 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі 1-30% MeOH в EtOAc з 0,1-2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 47%) МС (apci) m/z = 489,2 (M+H).

[001873] Приклад 210



[001874] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

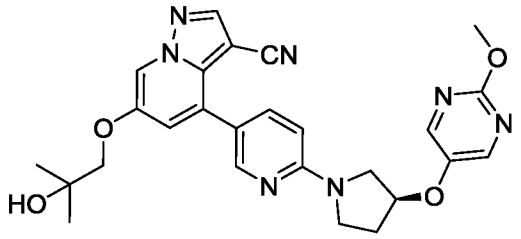
[001875] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((5-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші трет-бутил(R)-3-((метилсульфоніл)окси)піролідин-1-карбоксилату (інтермедіат R14; 301,6 мг, 1,137 ммоль) і 5-метоксипіридин-3-олу (170,7 мг, 1,364 ммоль) в ДМФА (11 мл) додавали карбонат калію (314 мг, 2,273 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 334.7 мг, 1,137 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 239,1 (фрагмент M-трет-Bu).

[001876] Стадія 2: Отримання (S)-3-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((5-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачувана 334,7 мг, 1,137 ммоль) в 2,5 мл ДХМ додавали ТФК (2,5 мл, 32,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (59,4 мг, вихід 26,9% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001877] Стадія 3: Отримання ((S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 30 мг, 0,092 ммоль) і (S)-3-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піридину (59,4 мг, 0,306 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (62 мкл, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за

допомогою хроматографії на силікагелі 1-30% MeOH в EtOAc з 0,1-2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (32,6 мг, вихід 71%) МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001878] Приклад 211



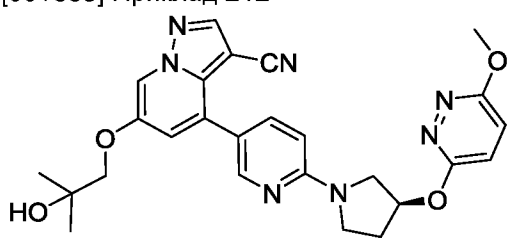
[001879] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001880] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші трет-бутил(R)-3-((метилсульфоніл)окси)піролідин-1-карбоксилату (інтермедіат R14; 374,0 мг, 1,410 ммоль) і 2-метоксипіримідин-5-олу (213,3 мг, 1,692 ммоль) в ДМФА (14 мл) додавали карбонат калію (390 мг, 2,819 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 60 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 416,4 мг, 1,410 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 196,1 (M-Boc).

[001881] Стадія 2: Отримання (S)-2-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піримідину. До розчину трет-бутил(S)-3-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачуваний 416,4 мг, 1,410 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (61,7 мг, вихід 20% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 196,1 (M+H).

[001882] Стадія 3: Отримання (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 31,7 мг, 0,097 ммоль) і (S)-2-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піримідину (60,7 мг, 0,311 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (79 мкл, 0,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 60 годин. Реакційну суміш нагрівали до 150 °C протягом 2 годин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш нагрівали до 150 °C протягом 8 годин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,6 мг, вихід 34%). МС (apci) m/z = 502,3 (M+H).

[001883] Приклад 212



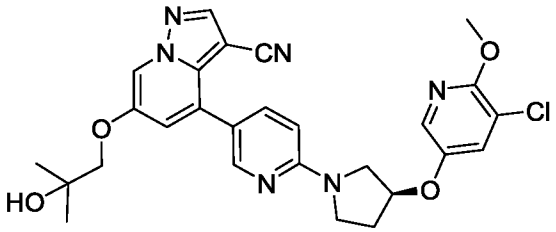
[001884] (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001885] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші (S)-1-Boc-3-гідроксипіролідину (83,9 мг, 0,448 ммоль), 3-хлоро-6-метоксипіридазину (77,7 мг, 0,538 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 35,8 мг, 0,896 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 60 годин при 80 °С. Додавали додаткову кількість гідриду натрію (60% мас./мас., 35,8 мг, 0,896 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 16 годин при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 132 мг, 0,448 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 295,1 (M+H).

[001886] Стадія 2: Отримання (S)-3-метокси-6-(піролідин-3-ілокси)піридазину. До розчину трет-бутил(S)-3-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачуваний 132 мг, 0,448 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (17,6 мг, вихід 20,1% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3.

[001887] Стадія 3: Отримання (S)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 22,4 мг, 0,069 ммоль) і (S)-3-метокси-6-(піролідин-3-ілокси)піридазину (17,4 мг, 0,892 ммоль) в DMA (3 мл) додавали TEA (46 мкл, 0,343 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 60 год при 100 °С. Потім реакційну суміш перемішували протягом 2 год при 150 °С в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш нагрівали протягом додаткових 8 г при 150 °С в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (6,3 мг, вихід 18,3%). МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

[001888] Приклад 213



[001889] (S)-4-(6-(3-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

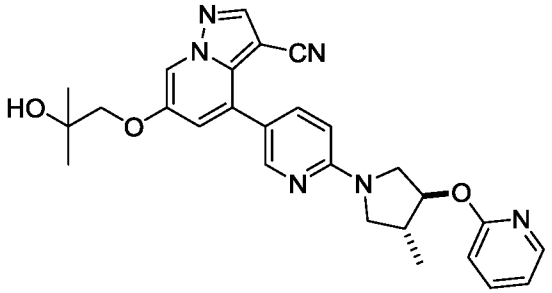
[001890] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-3-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші трет-бутил(R)-3-((метилсульфоніл)окси)піролідин-1-карбоксилату (інтермедіат R14; 602,2 мг, 2,27 ммоль) і 3-хлоро-5-гідрокси-2-метоксипіридину (301,8 мг, 1,891 ммоль) в ДМФА (22 мл) додавали карбонат калію (522,8 мг, 3,783 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 60 годин при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 621,7 мг, 1,891 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 229,1 (M-Boc).

[001891] Стадія 2: Отримання (S)-3-хлоро-2-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату

(передбачувана 621,7 мг, 1,8891 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (140,6 мг, вихід 32,5% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 229,10 (M+H).

[001892] Стадія 3: Отримання (S)-4-(6-(3-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 26,4 мг, 0,081 ммоль) і (S)-3-хлоро-2-метокси-5-(піролідин-3-ілокси)піридину (64,7 мг, 0,283 ммоль) в DMA (1 мл) додавали TEA (66 мкл, 0,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (27,2 мг, вихід 63%). МС (apci) m/z = 535,2 (M+H).

[001893] Приклад 214



[001894] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((транс)-3-метил-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

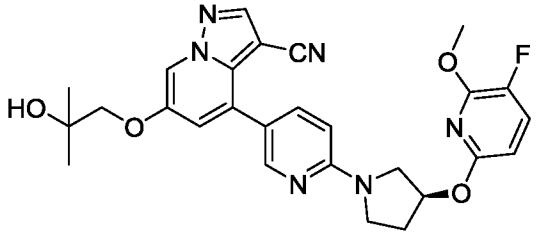
[001895] Стадія 1: Отримання трет-бутил(транс)-3-метил-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-карбоксилату. До суміші трет-бутил(транс)-3-гідрокси-4-метилпіролідин-1-карбоксилату (303,8 мг, 1,509 ммоль) і 2-флуоропіридину (259 мкл, 3,019 ммоль) в DMA (7,5 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 120,7 мг, 3,019 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 420 мг, 1,509 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 279,1 (M+H).

[001896] Стадія 2: Отримання 2-(((транс)-4-метилпіролідин-3-іл)окси)піридину. До розчину трет-бутил(транс)-3-гідрокси-4-метилпіролідин-1-карбоксилату (передбачуване 420 мг, 1,509 ммоль) в 3 мл ДХМ додавали ТФК (3 мл, 39,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (178,6 мг, вихід 66% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 179,1 (M+H).

[001897] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((транс)-3-метил-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль) і 2-(((транс)-4-метилпіролідин-3-іл)окси)піридину (76,5 мг, 0,428 ммоль) в DMA (1,1 мл) додавали TEA (145 мкл, 1,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску.

Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (38,2 мг, вихід 73,5%). МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[001898] Приклад 215



[001899] (S)-4-(6-(3-((5-флуоро-6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

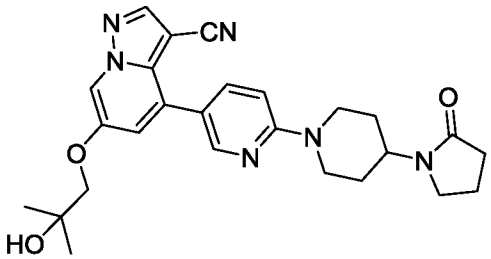
[001900] Стадія 1: Отримання 3,6-дифлуоро-2-метоксипіридину. До розчину 2,3,6-трифлуоропіридину (1,00 мл, 11,27 ммоль) в MeOH (11 мл) додавали метоксид натрію (30% розчин в MeOH, 2,5 мл), 13,5 ммоль). Реакційний розчин перемішували протягом 2 год при 70 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Потім об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (257 мг, 16% вихід) з достатньою чистотою для стадії 2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,90-7,84 (м, 1H), 6,75-6,72 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).

[001901] Стадія 2: Отримання трет-бутил(S)-3-((5-флуоро-6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату. До розчину (S)-1-Boc-3-гідроксипіролідину (255 мг, 1,362 ммоль) в 13,6 мл ДМФА додавали 3,6-дифлуоро-2-метоксипіридин (256,9 мг, 1,77 ммоль) з наступним додаванням гідриду натрію (60% мас./мас., 163,4 мг, 4,086 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-40% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 425 мг, 1,362 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001902] Стадія 3: Отримання (S)-3-флуоро-2-метокси-6-(піролідин-3-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил(S)-3-((5-флуоро-6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (передбачуване 425 мг, 1,362 ммоль) в 3 мл ДХМ додавали ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (222,2 мг, вихід 77% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 213,1 (M+H).

[001903] Стадія 4: Отримання (S)-4-(6-(3-((5-флуоро-6-метоксипіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35,2 мг, 0,108 ммоль) в DMA (1,1 мл) додавали (S)-3-флуоро-2-метокси-6-(піролідин-3-ілокси)піридин (91,6 мг, 0,431 ммоль) з наступним додаванням TEA (145 мкл, 1, 07 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (44,8 мг, вихід 80,1%). МС (apci) m/z = 519,2 (M+H).

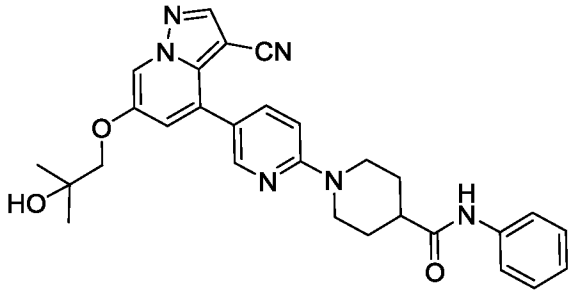
[001904] Приклад 216



[001905] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(2-оксопіролідин-1-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001906] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 29 мг, 0,09 ммоль) і 1-(4-піперидин)-2-піролідинону (30 мг, 0,18 ммоль) в DMA (2 мл) додавали TEA (61 мкл, 0,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали додаткову кількість 1-(4-піперидин)-2-піролідинону (30 мг, 0,18 ммоль) і реакційну суміш перемішували 16 год при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14,1 мг, вихід 33%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001907] Приклад 217



[001908] 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-фенілпіперидин-4-карбоксамід

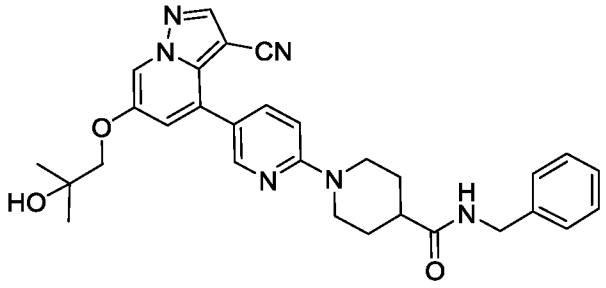
[001909] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату. У суміш Boc-Inp-OH (253 мг, 1,10 ммоль), HATU (504 мг, 1,33 ммоль) і аніліну (111 мкл, 1,22 ммоль) в ДХМ (11 мл) додавали DIEA (385 мкл, 2,21 ммоль), а потім перемішували протягом 12 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 338 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 205,1 (M-Boc).

[001910] Стадія 2: Отримання N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину трет-бутил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 338 мг, 1,104 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (67 мг, вихід 30% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 205,1 (M+H).

[001911] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 28 мг, 0,09 ммоль) і N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду (66 мг, 0,32 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (59 мкл, 0,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали додаткову кількість TEA (59 мкл, 0,43 ммоль) і реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °С. Після охолодження до

температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 47%). МС (apci) m/z = 511,2 (M+H).

[001912] Приклад 218



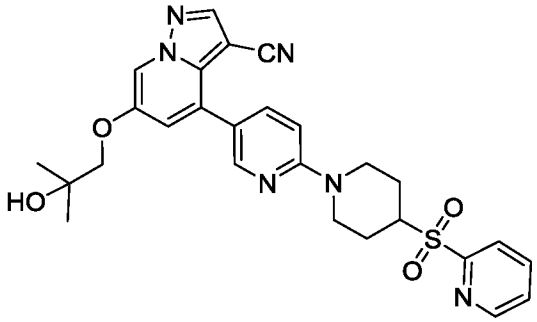
[001913] N-бензил-1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід

[001914] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(бензилкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату. У суміш Boc-Inp-OH (250 мг, 1,09 ммоль), HATU (498 мг, 1,31 ммоль) і бензиламінів (131 мкл, 1,20 ммоль) в ДХМ (11 мл) додавали DIEA (380 мкл, 2,18 ммоль), а потім перемішували протягом 60 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 347 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 219,1 (M-Boc).

[001915] Стадія 2: Отримання N-бензилпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину трет-бутил-4-(бензилкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (передбачувана 347 мг, 1,09 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (33 мг, вихід 14% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 219,2 (M+H).

[001916] Стадія 3: Отримання N-бензил-1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксаміду. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 19 мг, 0,06 ммоль) і N-бензилпіперидин-4-карбоксаміду (33 мг, 0,15 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (40 мкл, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали додаткову кількість TEA (40 мкл, 0,29 ммоль) і реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (19 мг, вихід 63%). МС (apci) m/z = 525,2 (M+H).

[001917] Приклад 219



[001918] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілсульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

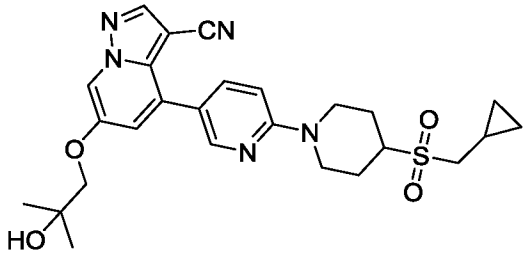
[001919] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(піридин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-меркаптопіперидин-1-карбоксилату (205 мг, 0,94 ммоль) і 2-йодопіридину (263 мг, 1,28 ммоль) в ДМФА (3,8 мл) додавали карбонат калію (521 мг, 3,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 70 °C. Реакційну суміш нагрівали 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали з використанням хроматографії на силікагелі (0-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (106,2 мг, 361 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 295,2 (M+H).

[001920] Стадія 2: Отримання трет-бутил-4-(піридин-2-ілсульфоніл)піперидин-1-карбоксилату. Трет-бутил-4-(піридин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат (106 мг, 0,36 ммоль) і 3-хлоробензопероксову кислоту (187 мг, 1,08 ммоль) об'єднували в ДХМ (3,6 мл) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 118 мг) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

[001921] Стадія 3: Одержання 2-(піперидин-4-ілсульфоніл)піридину. До розчину трет-бутил-4-(піридин-2-ілсульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 118 мг, 0,36 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (47 мг, вихід 57% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 227,1 (M+H).

[001922] Стадія 4: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілсульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 27 мг, 0,08 ммоль) і 2-(піперидин-4-ілсульфоніл)піридину (57 мг, 0,25 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (57 мкл, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували 60 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (20 мг, вихід 46%). МС (apci) m/z = 533,2 (M+H).

[001923] Приклад 220



[001924] 4-(6-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

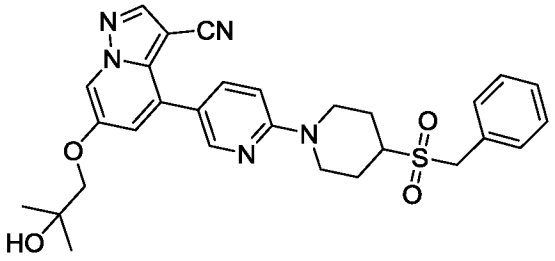
[001925] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((циклопропілметил)тіо)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-меркаптопіперидин-1-карбоксилату (222 мг, 1,02 ммоль) і (бромометил)циклопропану (184 мг, 1,36 ммоль) в ДМФА (4 мл) додавали карбонат калію (566 мг, 4,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували 60 год при 70 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали з використанням хроматографії на силікагелі (5-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (256 мг, вихід 92%) з достатньою чистотою для наступної стадії. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,81-3,77 (м, 2H), 2,92-2,86 (м, 2H), 2,48-2,47 (д, 2H), 1,89-1,85 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,33-1,23 (м, 2H), 0,93-0,89 (м, 1H), 0,51-0,47 (м, 2H), 0,19-0,16 (м, 2H).

[001926] Стадія 2: Отримання трет-бутил-4-((циклопропілметил)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату. Трет-бутил-4-((циклопропілметил)тіо)піперидин-1-карбоксилат (256 мг, 0,94 ммоль) і 3-хлоробензопероксойну кислоту (187 мг, 1,08 ммоль) об'єднували в ДХМ (9,5 мл) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 286 мг) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 204,1 (M-Boc).

[001927] Стадія 3: Отримання 4-((циклопропілметил)сульфоніл)піперидину. До розчину трет-бутил-4-((циклопропілметил)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 286 мг, 0,94 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (60 мг, вихід 31% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 204,1 (M+H).

[001928] Стадія 4: Отримання 4-(6-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 28,1 мг, 0,08 ммоль) і 4-((циклопропілметил)сульфоніл)піперидину (53 мг, 0,26 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (44 мкл, 0,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували 60 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента). Фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) і фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 48%). МС (apci) m/z = 510,2 (M+H).

[001929] Приклад 221



[001930] 4-(6-(4-(бензилсульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-

метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

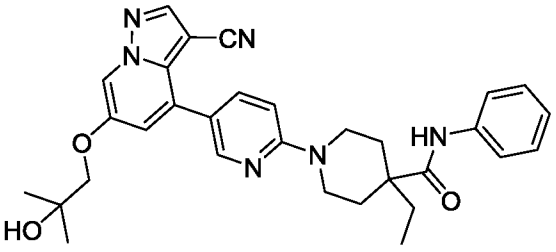
[001931] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(бензилтіо)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-меркаптопіперидин-1-карбоксилату (211 мг, 0,97 ммоль) і бензилброміду (200 мг, 1,17 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) додавали карбонат калію (537 мг, 3, 89 ммоль). Реакційну суміш перемішували 60 годин при 70 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали з використанням хроматографії на силікагелі (1-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (290 мг, вихід 97%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 208,1 (M-Boc).

[001932] Стадія 2: Отримання трет-бутил-4-(бензилсульфоніл)піперидин-1-карбоксилату. Трет-бутил-4-(бензилтіо)піперидин-1-карбоксилат (290 мг, 0,94 ммоль) і 3-хлоробензопероксову кислоту (489 мг, 1,08 ммоль) об'єднували в ДХМ (9,5 мл) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 320 мг) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 240,1 (M-Boc).

[001933] Стадія 3: Отримання 4-(бензилсульфоніл)піперидину. До розчину трет-бутил-4-(бензилсульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 320 мг, 0,94 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (138 мг, вихід 61% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 240,1 (M+H).

[001934] Стадія 4: Отримання 4-(6-(4-(бензилсульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 24 мг, 0,074 ммоль) і 4-(бензилсульфоніл)піперидину (53 мг, 0,22 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (50 мкл, 0,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували 76 год при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента). Фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 57%). МС (apci) m/z = 546,2 (M+H).

[001935] Приклад 222



[001936] 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксамід

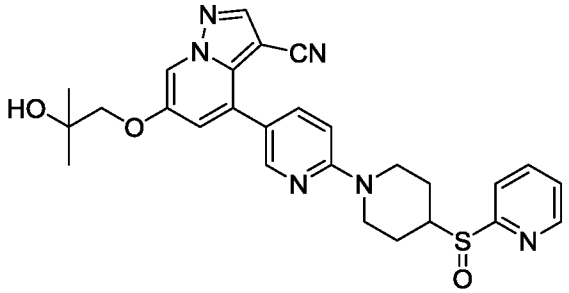
[001937] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-етил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату. Суміш 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-етілпіперидин-4-карбонової кислоти (270 мг, 1,05 ммоль), HATU (478 мг, 1,26 ммоль) і аніліну (105 мкл, 1,15 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) додавали DIEA (365 мкл, 2,1 ммоль), а потім перемішували протягом 60 год при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок

очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 348 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 233,2 (M-Boc).

[001938] Стадія 2: Отримання 4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину трет-бутил-4-етил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 348 мг, 1,05 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (162 мг, вихід 67% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 233,1 (M+H).

[001939] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 20 мг, 0,06 ммоль) і 4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду (42 мг, 0,18 ммоль) в DMA (0,24 мл) додавали TEA (41 мкл, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували 16 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок повторно очищали з використанням хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (27 мг, вихід 82%). МС (apci) m/z = 539,3 (M+H).

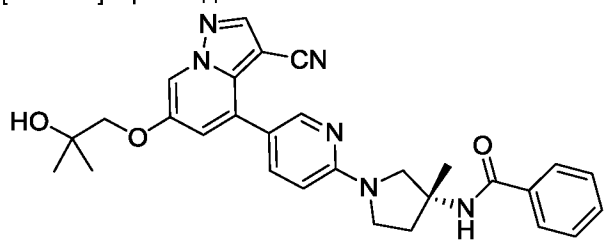
[001940] Приклад 223



[001941] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілсульфініл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001942] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілтіо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P54, 27 мг, 0,054 ммоль) і 3-хлоропероксибензенову кислоту (93 мг, 0,54 ммоль) об'єднували в EtOH (270 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (13,9 мг, вихід 50%). МС (apci) m/z = 517,2 (M+H).

[001943] Приклад 224



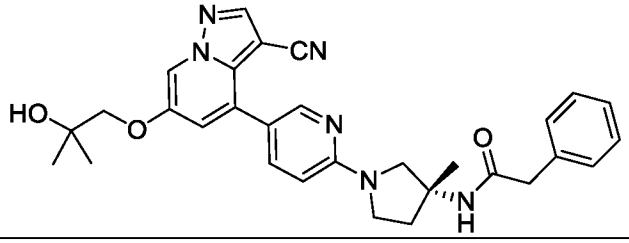
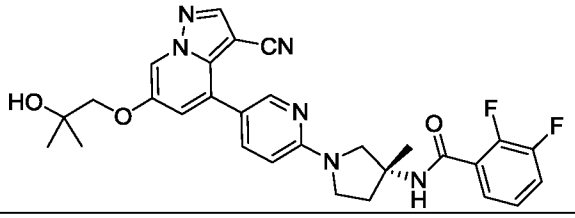
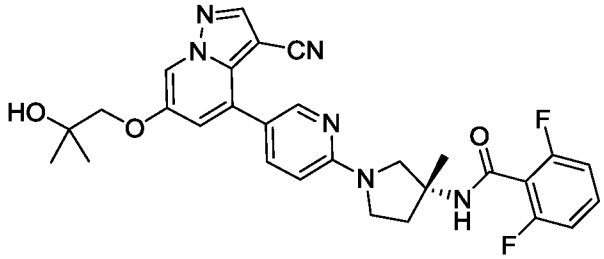
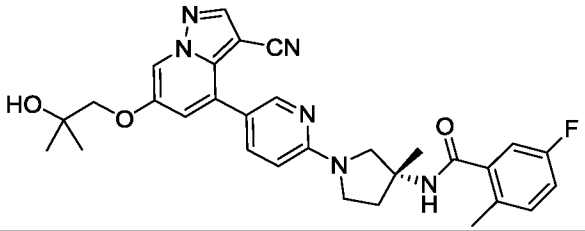
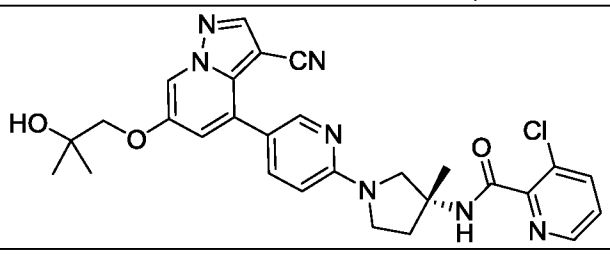
[001944] (R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)бензамід.

[001945] У суміш біс(2,2,2-трифлуороацетат) (R)-4-(6-(3-аміно-3-метилпіролідин-1-

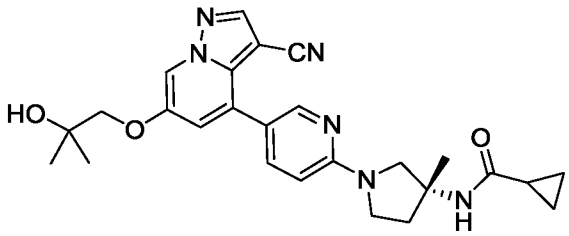
іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P49; 40 мг, 0,098 ммоль), HATU (75 мг, 0,20 ммоль) і бензенової кислоти (24 мг, 0,20 ммоль) в ACN (600 мкл) додавали DIEA (86 мкл, 0,49 ммоль), а потім перемішували протягом 12 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 46%). МС (apci) m/z = 511,3 (M+H).

[001946] Сполуки з таблиці JJ отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 224, замінюючи бензенову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакцій коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

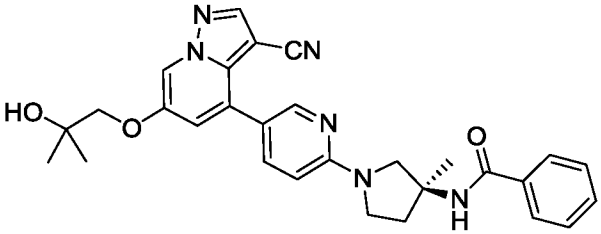
Таблиця JJ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
225		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-2-фенілацетамід	525,3 (M+H).
226		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-2,3-дифлуоробензамід	547,3 (M+H)
227		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-2,6-дифлуоробензамід	547,3 (M+H)
228		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	543,3 (M+H)
229		(R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)піколінамід	546,3 (M+H)

Таблиця JJ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
230		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл) циклопропанкарбоксамід	475,3 (M+H)

[001947] Приклад 231

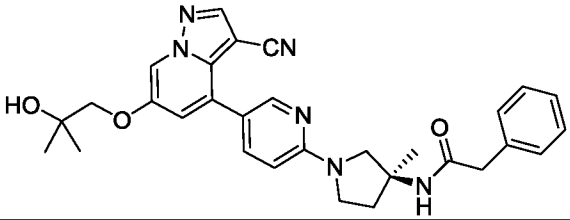
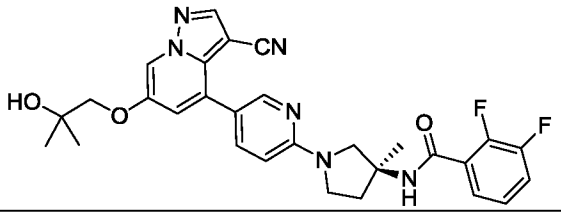


[001948] (S)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)бензамід

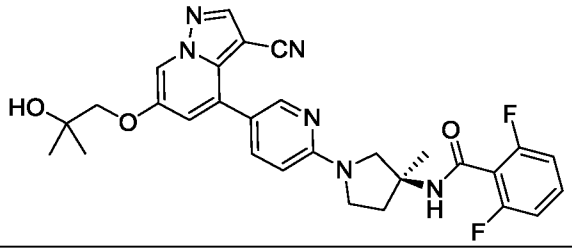
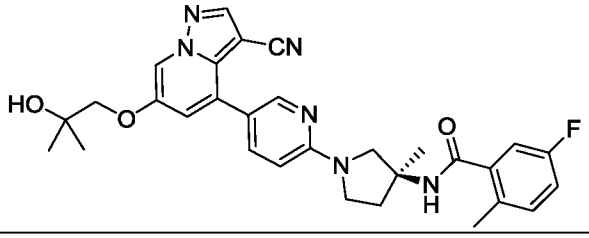
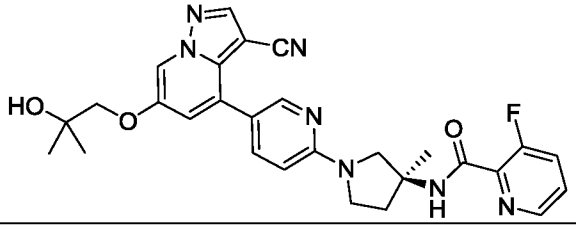
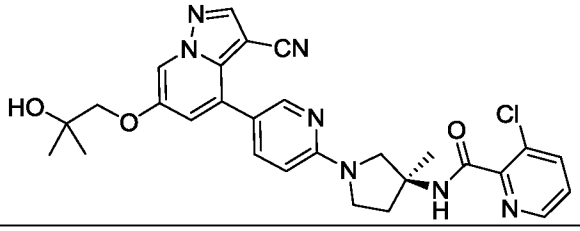
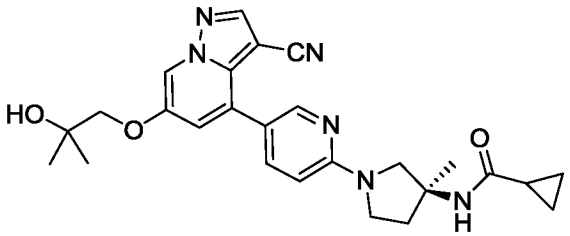
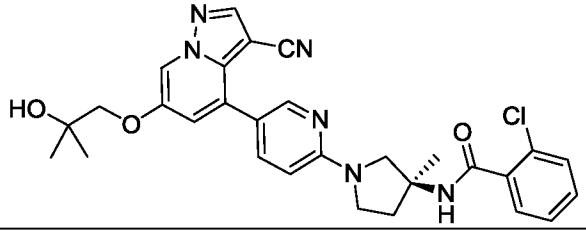
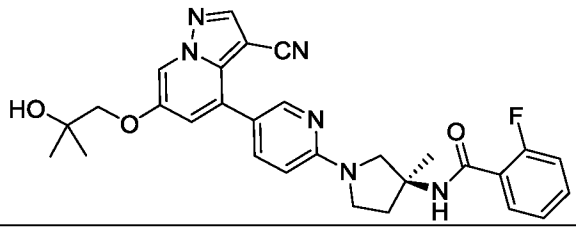
[001949] У суміш біс(2,2,2-трифлуороацетат) (S)-4-(6-(3-аміно-3-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P50; 30 мг, 0,047 ммоль), HATU (56 мг, 0,15 ммоль) і бензенової кислоти (18 мг, 0,15 ммоль) в ACN(600 мкл) додавали DIEA (64 мкл, 0,37 ммоль), а потім перемішували протягом 12 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 51%). МС (apci) m/z = 511,3 (M+H).

[001950] Сполуки з таблиці KK отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 231, замінюючи бензенову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

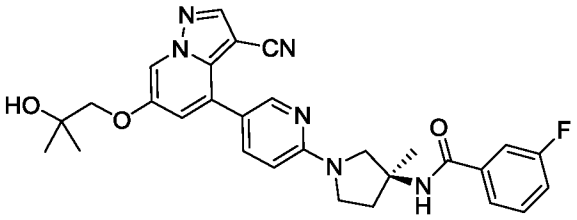
Таблиця KK

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
232		1,5-a(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3 метилпіролідин-3-іл)-2-фенілацетамід	525,3 (M+H)
233		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-2,3-дифлуоробензамід	547,3 (M+H)

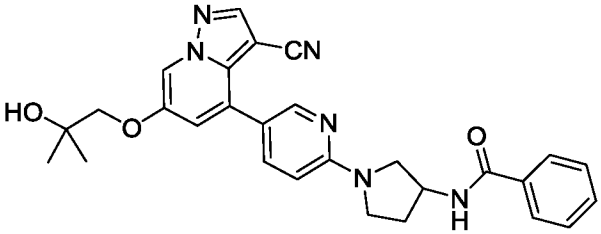
Таблиця KK

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
234		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-2,6-дифлуоробензамід	547,2 (M+H)
235		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	543,3 (M+H)
236		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-3-флуоропіколінамід	530,2 (M+H)
237		(S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)піколінамід	546,2 (M+H)
238		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл) циклопропанкарбоксамід	475,3 (M+H)
239		(S)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)бензамід	545,2 (M+H)
240		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-2-флуоробензамід	529,3 (M+H)

Таблиця KK

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
241		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)-3-флуоробензамід	529,2 (M+H)

[001951] Приклад 242

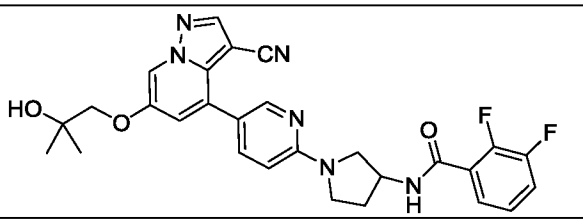
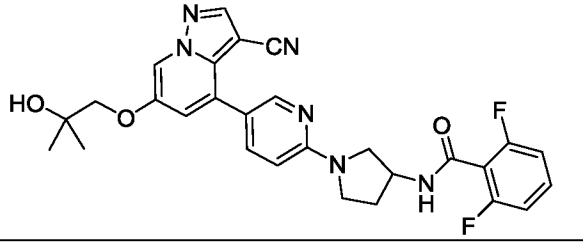


[001952] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)бензамід

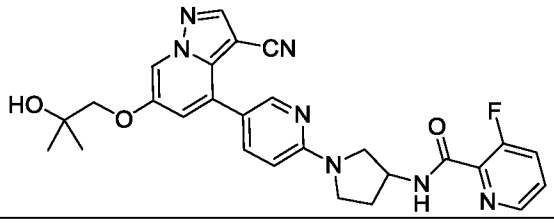
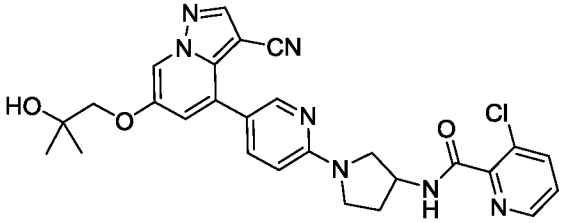
[001953] У суміш біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(6-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P51; 40 мг, 0,064 ммоль), HATU (78 мг, 0,20 ммоль) і бензенової кислоти (25 мг, 0,20 ммоль) в ACN (600 мкл) додавали DIEA (89 мкл, 0,51 ммоль), а потім перемішували протягом 12 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 47%). МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[001954] Сполуки з таблиці LL отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 242, замінюючи бензенову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

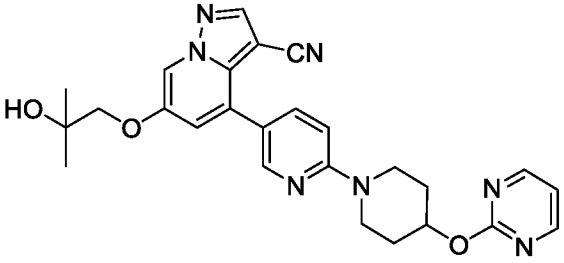
Таблиця LL

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
243		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-2,3-дифлуоробензамід	533,2 (M+H)
244		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-2,6-дифлуоробензамід	533,2 (M+H)

Таблиця LL

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
245		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-флуоропіколінамід	516,3 (M+H)
246		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)піколінамід	532,2 (M+H)

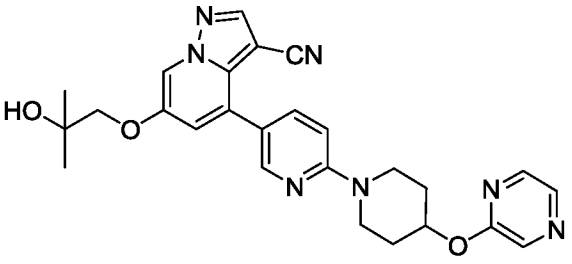
[001955] Приклад 247



[001956] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001957] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 40 мг, 0,123 ммоль) в DMA (1,2 мл) додавали 2-(піперидин-4-ілокси)піримідин (242 мг, 0,135 ммоль) з наступним додаванням TEA (33,5 мкл, 0,245 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і перемішували протягом ночі при 90 °C. Потім додавали додаткову кількість 2-(піперидин-4-ілокси)піримідину (242 мг, 0,135 ммоль) і TEA (33,5 мкл, 0,245 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при 110 °C, а потім температуру реакції знижували до 90 °C, при якій реакційну суміш перемішували протягом 60 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ. Органічні екстракти промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелі (40-99% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (20,8 мг, вихід 35%). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

[001958] Приклад 248

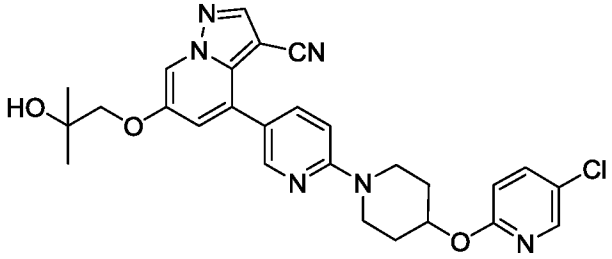


[001959] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піразин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[001960] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25 мг, 0,077 ммоль) в DMA (38 мл) додавали 2-(піперидин-4-ілокси)піразин (13,7 мг, 0,077 ммоль), а потім TEA (21 мкл, 0,153 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і перемішували протягом 60 годин при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ, органічні екстракти

промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, а потім водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в 1 мл ДХМ та очищали хроматографією на силікагелі (40-99% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (12,3 мг, вихід 33,1%). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

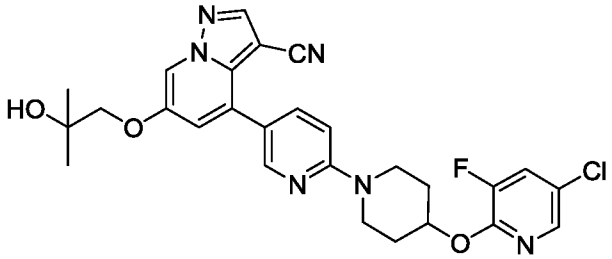
[001961] Приклад 249



[001962] 4-(6-(4-((5-хлоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001963] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 51,1 мг, 0,157 ммоль) в DMA (78 мл) додавали 5-хлоро-2-(піперидин-4-ілокси)піридин (40 мг, 0,188 ммоль) з наступним додаванням TEA (43 мкл, 0,313 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ, органічні екстракти промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, а потім водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелі (40-75% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (16,1 мг, вихід 20%). МС (apci) m/z = 519,2 (M+H).

[001964] Приклад 250



[001965] 4-(6-(4-((5-хлоро-3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

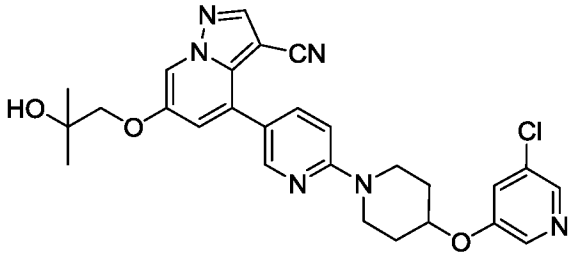
[001966] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-хлоро-3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (135 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (2,2 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 113 мг, 2,825 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин, а потім додавали 5-хлоро-2,3-дифлуоропіридин (100 мг, 0,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 60 год при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим розчином $NaHCO_{3(водн.)}$, а потім водою. Потім об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід 222 мг, 0,671% вихід) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001967] Стадія 2: Отримання 5-хлоро-3-флуоро-2-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-хлоро-3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 222 мг, 0,671 ммоль) в 3,4 мл ДХМ додавали ТФК (3,4 мл,43,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в ДХМ (1 мл). Розчин очищали хроматографією на силікагелі (1-10% MeOH в ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (56 мг, вихід 36%) з достатнім ступенем чистоти для стадії 3. МС (apci) m/z = 231,1 (M+H).

[001968] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((5-хлоро-3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

(інтермедіат P42; 25 мг, 0,77 ммоль) і 5-хлоро-3-флуоро-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (35 мг, 0,153 ммоль) в DMA (0,4 мл) додавали TEA (52 мкл, 0,383 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим розчином $NaHCO_{3(водн.)}$, А потім водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (25-99% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (8,2 мг, 20% вихід). МС (apci) m/z = 357,1 (M+H).

[001969] Приклад 251



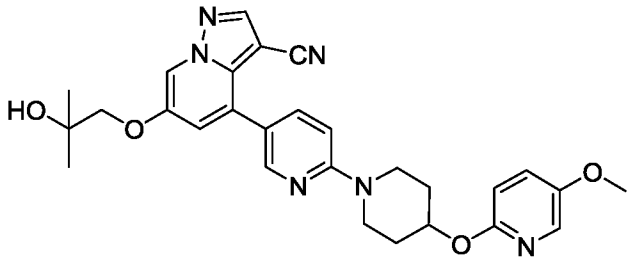
[001970] 4-(6-(4-((5-хлоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001971] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-хлоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 5-хлоро-3-піридинолу (1,018 г, 0,786 ммоль) і трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (1,582 мг, 0,786 ммоль) в ТГФ додавали PPh_3 (227 мг, 0,864 ммоль), потім продували $Ar_{(г)}$ протягом 5 хв. При перемішуванні при температурі навколишнього середовища в суміш повільно додавали DIAD (186 мкл, 0,959 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 5 год при 70 °C, а потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $Na_2CO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (246 мг, редполагаемий кількісний вихід). МС (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001972] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 3-хлоро-5-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-хлоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (264 мг, 0,844 ммоль) в 4,2 мл ДХМ додавали ТФК (4,2 мл, 54,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в MeOH, а потім до нього додавали 4 н. HCl в діоксані (5 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді дигідрохлориду, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (apci) m/z = 213,1 (M+H).

[001973] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((5-хлоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 40 мг, 0,123 ммоль) і дигідрохлорид 3-хлоро-5-(піперидин-4-ілокси)піридину (35 мг, 0,123 ммоль) в DMA (0,6 мл) додавали TEA (84 мкл, 0,613 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °C. Реакцію проводили при 90 °C протягом 60 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Потім органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8.1 мг, вихід 13%). МС (apci) m/z = 519,20 (M+H).

[001974] Приклад 252



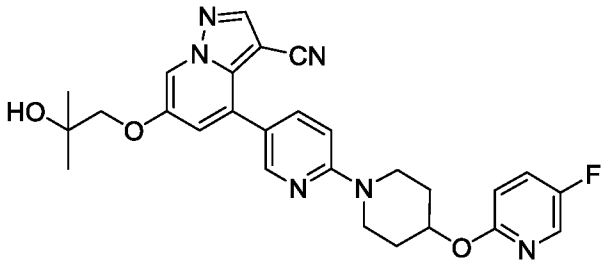
[001975] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001976] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (158 мг, 0,787 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 38 мг, 0,944 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 2-флуоро-5-метоксипіридин (100 мг, 0,787 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом ще однієї ночі. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали додаткову кількість трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (316 мг, 1,574 ммоль) і гідрид натрію (60% мас./мас., 76 мг, 1,888 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 60 год при 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли ДХМ, і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (243 мг, передбачуваний кількісний вихід). МС (apci) m/z = 253,1 (M-трет-Bu).

[001977] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 5-метокси-2-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачувана 243 мг, 0,786 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в MeOH, а потім до нього додавали 4 н. HCl в діоксані (4 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді дигідрохлориду (221 мг, 100% вихід), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[001978] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25 мг, 0,077 ммоль) і дигідрохлорид 5-метокси-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (43 мг, 0,153 ммоль) в DMA (0,4 мл) додавали TEA (52 мкл, 0,383 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4,3 мг, вихід 11%). МС (apci) m/z = 515,30 (M+H). ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,34 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,69- 7,72 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,68 (м, 1H), 5,20-5,26 (м, 1H) 4,03-4,08 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,50-3,56 (м, 2H), 2,09-2,14 (м, 2H), 2,04 (с, 1H), 1,82-1,89 (м, 2H), 1,40 (с, 6H).

[001979] Приклад 253



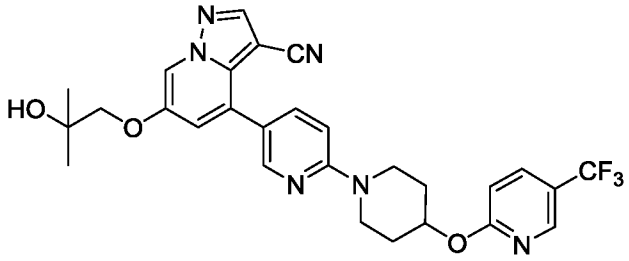
[001980] 4-(6-(4-((5-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001981] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (175 мг, 0,869 ммоль) в ДМФА (2,9 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 41,7 мг, 1,043 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 2,5-дифлуоропіридин (100 мг, 0,869 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом ще однієї ночі. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали додаткову кількість трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (316 мг, 1,574 ммоль) і гідрид натрію (60% мас./мас., 76 мг, 1,888 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли ДХМ, і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (257,5 мг, передбачуваний кількісний вихід). МС (apci) m/z = 197,10 (M-Boc).

[001982] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 5-метокси-2-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 257,5 мг, 0,869 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали 4 н. HCl в діоксані (4 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді дигідрохлориду (202 мг, вихід 100%) з достатньою чистотою для стадії 3, МС (apci) m/z = 197,10 (M+H).

[001983] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((5-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль) і дигідрохлорид 5-метокси-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (87 мг, 0,322 ммоль) в DMA (0,4 мл) додавали TEA (117 мкл, 0,858 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (7,7 мг, вихід 14%). МС (apci) m/z = 503,20 (M+H).

[001984] Приклад 254

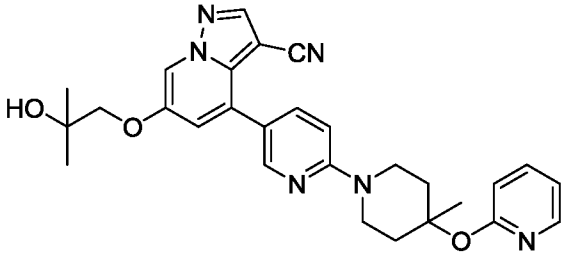


[001985] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-(трифлуорометил)піридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001986] До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,107 ммоль) і дигідрохлорид 2-(піперидин-4-ілокси)-5-(трифлуорометил)піридину (79 мг, 0,322 ммоль) в DMA (0,4 мл) додавали TEA (117 мкл, 0,858 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження

до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14,6 мг, вихід 25%). МС (apci) m/z = 553,20 (M+H).

[001987] Приклад 255



[001988] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-метил-4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

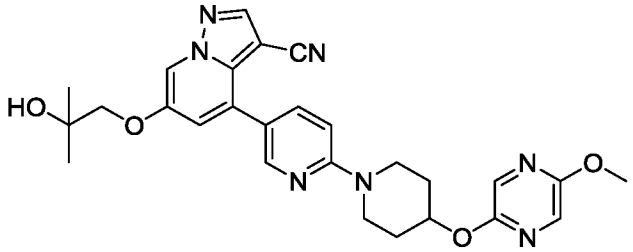
[001989] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-метил-4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (266 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (2,6 мл) додавали гідрид натрію (60% мас., 91 мг, 2,27 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин при температури навколишнього середовища. Потім додавали 2-флуоропіридин (100 мг, 1,03 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний кількісний вихід, 301 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 293,3 (M+H).

[001990] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 2-((4-метилпіперидин-4-іл)окси)піридину. До розчину трет-бутил-4-метил-4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 301 мг, 1,03 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в MeOH, а потім до нього додавали 4 н. HCl в діоксані (4 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді дигідрохлориду (221 мг, вихід 100%) з достатньою чистотою для стадії 3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО) δ 8,12 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 1,89 (м,2H), 1,64 (с, 3H).

[001991] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-метил-4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25 мг, 0,077 ммоль) і дигідрохлорид 2-((4-метилпіперидин-4-іл)окси)піридину (44 мг, 0,17 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (84 мкл, 0,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (5,6 мг, вихід 15%). (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,39 (с,

6H).

[001992] Приклад 256



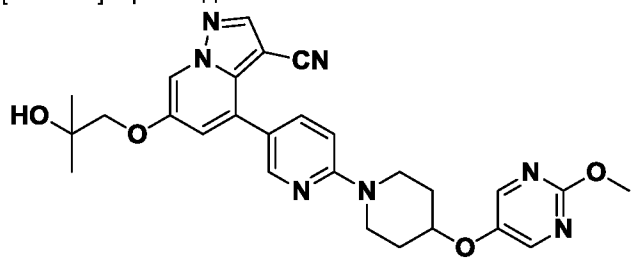
[001993] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипіразин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001994] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-метоксипіразин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (278 мг, 1,38 ммоль) в ДМФА (1,7 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 61 мг, 1,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при температури навколишнього середовища. Потім додавали 2-хлоро-5-метоксипіразин (100 мг, 0,692 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-40% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний кількісний вихід, 214 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 210,1 (M-Boc).

[001995] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піразину. До розчину трет-бутил-4-((5-метоксипіразин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 214 мг, 0,692 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в MeOH і додавали 4 н HCl в діоксані (4 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді дигідрохлориду (61,3 мг, вихід 21,7%) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001996] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипіразин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 32 мг, 0,098 ммоль) і дигідрохлорид 2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піразину (61 мг, 0,216 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (107 мкл, 0,784 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,7 мг, вихід 33%). МС (apci) m/z = 516,25 (M+H).

[001997] Приклад 257



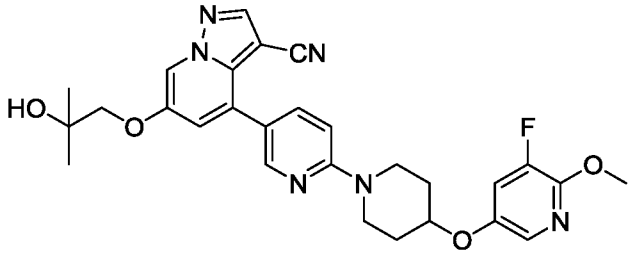
[001998] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[001999] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (222 мг, 0,793 ммоль) і 2-метоксипіримідин-5-олу (100 мг, 0,793 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали карбонат калію (219 мг, 1,59 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 245 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 254,1 (M-трет-bu).

[002000] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси) піримідину. До розчину трет-бутил-4-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 245 мг, 0,793 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. До неочищеного залишку додавали 4 н. HCl в діоксані (4 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді дигідрохлориду (166 мг, вихід 74,2%) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 210,2 (M+H).

[002001] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((2-метоксипіримідин-5-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 31 мг, 0,096 ммоль), дигідрохлорид 2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піримідину (81 мг, 0,287 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (105 мкл, 0,765 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9,6 мг, вихід 20%).

[002002] Приклад 258



[002003] 4-(6-(4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

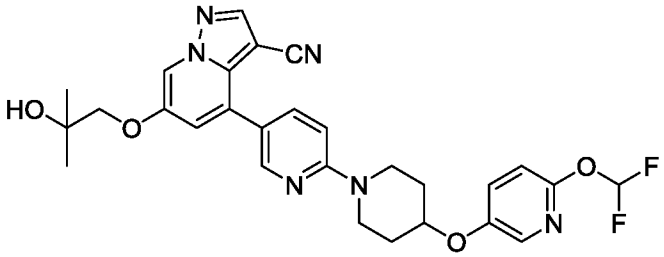
[002004] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (197 мг, 0,706 ммоль) і 5-флуоро-6-метоксипіридин-3-олу (101 мг, 0,706 ммоль) в ДМФА (1,8 мл) додавали карбонат калію (195 мг, 1,41 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 60 год при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 230 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

[002005] Стадія 2: Отримання 3-флуоро-2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 230 мг, 0,706 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки

(86 мг, вихід 54% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 227,10 (M+H).

[002006] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 33 мг, 0,102 ммоль) і 3-флуоро-2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піридину (86 мг, 0,380 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (97 мкл, 0,712 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (36 мг, вихід 67%). МС (apci) m/z = 533,20 (M+H).

[002007] Приклад 259



[002008] 4-(6-(4-((6-(дифлуорометокси)піридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

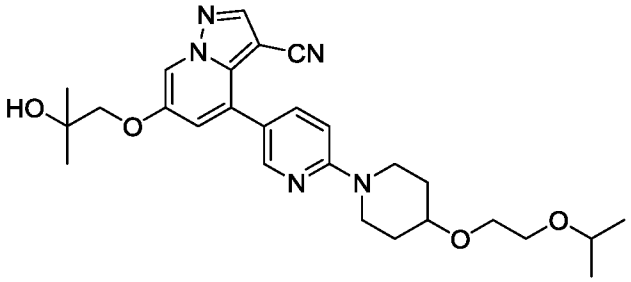
[002009] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((6-(дифлуорометокси)піридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (133 мг, 0,475 ммоль) і 6 (дифлуорометокси)піридин-3-олу (76,5 мг, 0,475 ммоль) в ДМФА (1, 2 мл) додавали карбонат калію (197 мг, 1,42 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 164 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 245,10 (M-Boc).

[002010] Стадія 2: Одержання 2-(дифлуорометокси)-5-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((6-(дифлуорометокси)піридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 164 мг, 0,706 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (61 мг, вихід 53% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 245,10 (M+H).

[002011] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((6-(дифлуорометокси)піридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 31 мг, 0,095 ммоль) і 2-(дифлуорометокси)-5-(піперидин-4-ілокси)піридину (61 мг, 0,25 ммоль) в DMA (0,32 мл) додавали TEA (65 мкл, 0,477 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду

натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 41%). МС (apci) m/z = 551,20 (M+H).

[002012] Приклад 260

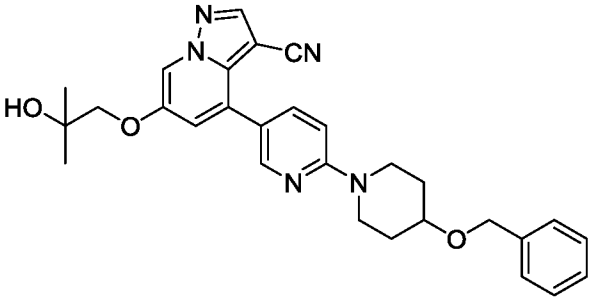
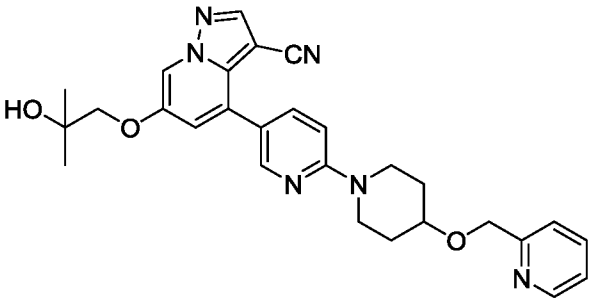


[002013] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(2-ізопропоксиетокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

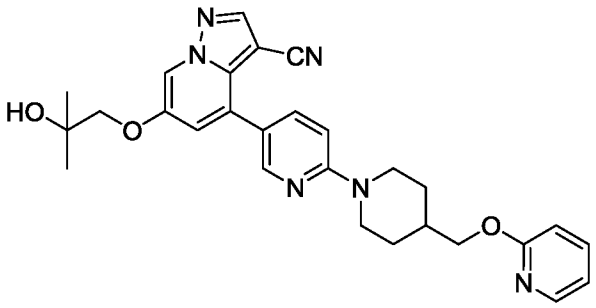
[002014] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 35 мг, 0,106 ммоль) і HCl 4-[2-(пропан-2-ілокси)етокси]піперидину (71 мг, 0,319 ммоль) в DMA (0,35 мл) додавали TEA (102 мкл, 0,744 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (52,5 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 494,20 (M+H).

[002015] Сполуки з таблиці ММ отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 260, замінюючи HCl 4-[2-(пропан-2-ілокси)етокси]піперидин відповідним піперидиновим нуклеофілом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

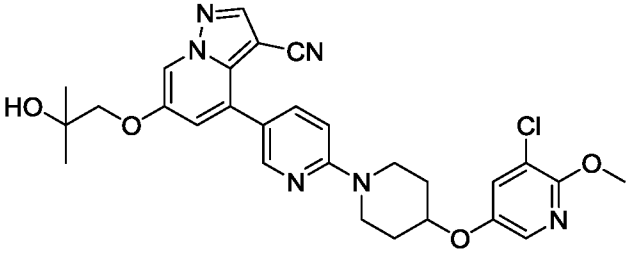
Таблиця ММ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
261		4-(6-(4-(бензилокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	498,20 (M+H)
262		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілметокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	499,20 (M+H)

Таблиця ММ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
263		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((піридин-2-ілокси)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	499,20 (M+H)

[002016] Приклад 264



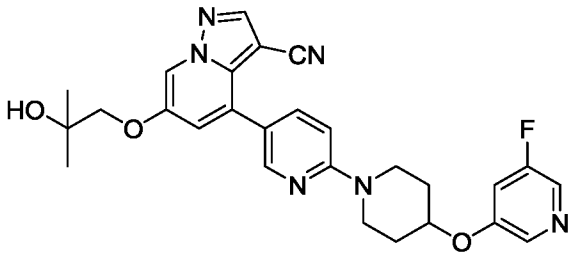
[002017] 4-(6-(4-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002018] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (186 мг, 0,664 ммоль) і 5-хлоро-6-метоксипіридин-3-олу (106 мг, 0,664 ммоль) в ДМФА (1,7 мл) додавали карбонат калію (275 мг, 1,99 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 228 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 243,10 (M-Boc).

[002019] Стадія 2: Отримання 3-хлоро-2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 228 мг, 0,664 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (65 мг, вихід 40% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 243,10 (M+H).

[002020] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((5-хлоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 26 мг, 0,079 ммоль) і 3-хлоро-2-метокси-5-(піперидин-4-ілокси)піридину (82 мг, 0,338 ммоль) в DMA (0,26 мл) додавали TEA (76 мкл, 0,553 ммоль). Реакційну суміш перемішували 1 г при 95 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 28%). МС (apci) m/z = 549,15 (M+H).

[002021] Приклад 265



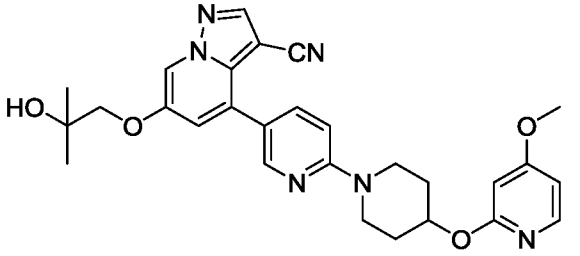
[002022] 4-(6-(4-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002023] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (257 мг, 0,920 ммоль) і 3-флуоро-5-гідроксипіридину (104 мг, 0,920 ммоль) в ДМФА (2,3 мл) додавали карбонат калію (381 мг, 2,76 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при 105 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 273 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 297,2 (M+H).

[002024] Стадія 2: Отримання 3-флуоро-5-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 273 мг, 0,920 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (89 мг, вихід 49% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 197,10 (M+H).

[002025] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((5-флуоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25,5 мг, 0,078 ммоль) і 3-флуоро-5-(піперидин-4-ілокси)піридину (15,3 мг, 0,781 ммоль) в DMA (0,26 мл) додавали TEA (75 мкл, 0,547 ммоль). Реакційну суміш перемішували 1 г при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 31%). МС (apci) m/z = 503,25 (M+H).

[002026] Приклад 266



[002027] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((4-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

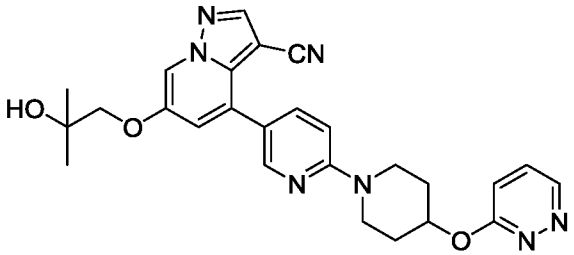
[002028] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((4-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (146 мг, 0,725 ммоль) в ДМФА (2,4 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 37,7 мг, 0,943 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 2-хлоро-4-метоксипіридин (104 мг, 0,725 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 92 годин при 95 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску,

одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 224 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 309,1 (M+H).

[002029] Стадія 2: Отримання 4-метокси-2-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((4-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 224 мг, 0,725 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в ДХМ та розчин очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (54 мг, вихід 36% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 209,1 (M+H).

[002030] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((4-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25 мг, 0,077 ммоль) і 4-метокси-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (16 мг, 0,077 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (73 мкл, 0,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,7 мг, вихід 33%). МС (apci) m/z = 515,20 (M+H).

[002031] Приклад 267



[002032] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридазин-3-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

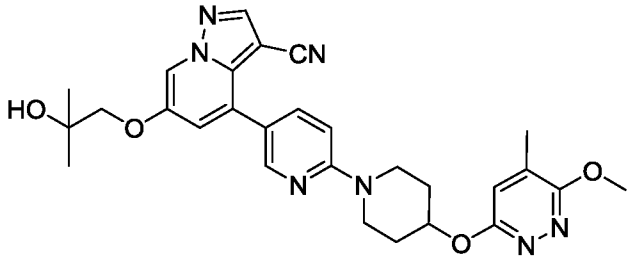
[002033] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(піридазин-3-ілокси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (140 мг, 0,696 ммоль) в ДМФА (2,3 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 56 мг, 1,39 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 3-хлоропіридазин (159 мг, 1,39 ммоль) і реакційну суміш перемішували 3 години при 95 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 194 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 280,2 (M+H).

[002034] Стадія 2: Отримання 3-(піперидин-4-ілокси)піридазину. До розчину трет-бутил-4-(піридазин-3-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 194 мг, 0,696 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в ДХМ та розчин очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH в ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (111 мг, 89% вихід за дві стадії) в достатній чистоті для наступної стадії. МС (apci) m/z = 180,1 (M+H).

[002035] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридазин-3-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 28 мг, 0,086 ммоль) і 3-(піперидин-4-ілокси)піридазину (46 мг, 0,257 ммоль) в

DMA (0,3 мл) додавали TEA (82 мкл, 0,601 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (23,5 мг, вихід 56%). МС (apci) m/z = 486,20 (M+H).

[002036] Приклад 268



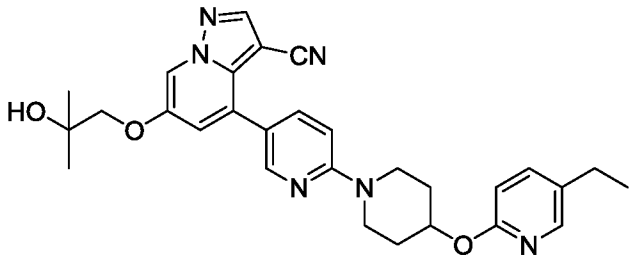
[002037] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метокси-5-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002038] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((6-метокси-5-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (761 мг, 3,78 ммоль) в ДМФА (7,9 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 164 мг, 4,10 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин при температури навколишнього середовища. Потім додавали 6-хлоро-3-метокси-4-метилпіридазин (500 мг, 3,15 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 1,019 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 324,1 (M+H).

[002039] Стадія 2: Отримання 3-метокси-4-метил-6-(піперидин-4-ілокси) піридазин. До розчину трет-бутил-4-((6-метокси-5-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 1,019 г, 3,15 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в ДХМ та розчин очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (70 мг, вихід 10% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 224,15 (M+H).

[002040] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метокси-5-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 51 мг, 0,156 ммоль) і 3-метокси-4-метил-6-(піперидин-4-ілокси)піридазину (70 мг, 0,314 ммоль) в DMA (0,8 мл) додавали TEA (150 мкл, 1,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували 40 год при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (26,5 мг, вихід 32%). МС (apci) m/z = 530,30 (M+H).

[002041] Приклад 269



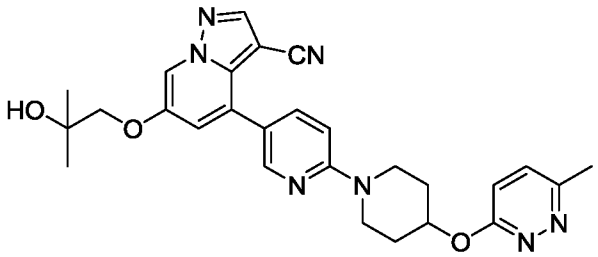
[002042] 4-(6-(4-((5-етілпіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002043] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-етілпіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,42 г, 7,06 ммоль) в ДМФА (11,8 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 311 мг,7,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища. Потім додавали 2-хлоро-5-етилпіридин (1,00 г, 3,15 ммоль) і реакційну суміш перемішували 48 годин при 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали додаткову кількість трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,42 г, 7,06 ммоль) і гідрид натрію (60% мас./мас., 311 мг, 7,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 60 год при 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали додаткову кількість трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,42 г, 7,06 ммоль) і гідрид натрію (60% мас./мас., 311 мг, 7,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год при 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли водою та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в ДХМ та розчин очищали хроматографією на силікагелі (5-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід 2,163 г) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 307,2 (M+H).

[002044] Стадія 2: Отримання 5-етил-2-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((5-етілпіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 2,163 г, 7,06 ммоль) в 5 мл ДХМ додавали ТФК (10 мл, 130 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в ДХМ та розчин очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (835 мг, вихід 57% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 207,20 (M+H).

[002045] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((5-етілпіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25 мг, 0,077 ммоль) і 5-етил-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (55 мг, 0,27 ммоль) в DMA (0,8 мл) додавали TEA (73 мкл, 0,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували 40 год при 95 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (6,7 мг, вихід 17%). МС (apci) m/z = 513,30 (M+H).

[002046] Приклад 270



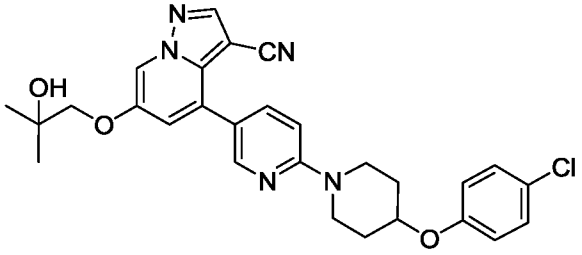
[002047] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002048] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (313 мг, 1,56 ммоль) в ДМФА (1,94 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 68,4 мг,1,71 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин при температури навколишнього середовища. Потім додавали 3-хлоро-6-метилпіридазин (100 мг, 0,778 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 228 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 294,20 (M+H).

[002049] Стадія 2: 3-метил-6-(піперидин-4-ілокси)піридазин. До розчину трет-бутил-4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 228 мг, 0,778 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в ДХМ та розчин очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (104 мг, вихід 69% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 194,1 (M+H).

[002050] Стадія 3: Отримання 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 32 мг, 0,098 ммоль) і 3-метил-6-(піперидин-4-ілокси)піридазин (57 мг, 0,29 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (67 мкл, 0,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (25 мг, вихід 51%). МС (apci) m/z = 500,20 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,24 (д,1H), 7,15 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 5,56 (м, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,51 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,23 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,39 (с, 6H).

[002051] Приклад 271

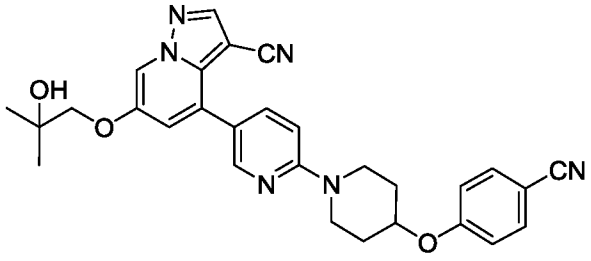


[002052] 4-(6-(4-(4-хлорофенокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002053] До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 25,5 мг, 0,078 ммоль) і гідрохлорид 4-(4-

хлорофенокси)піперидину (38,8 мг, 0,156 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (33 мкл, 0,234 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (28 мг, вихід 70%). МС (apci) m/z = 518,1 (M+H).

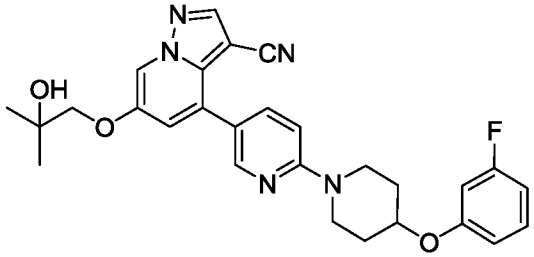
[002054] Приклад 272



[002055] 4-(6-(4-(4-ціанофенокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002056] Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 271, замінюючи гідрохлорид 4-(4-хлорофенокси)піперидин на 4-(піперидин-4-ілокси)бензонітрил. МС (apci) m/z = 509,2 (M+H).

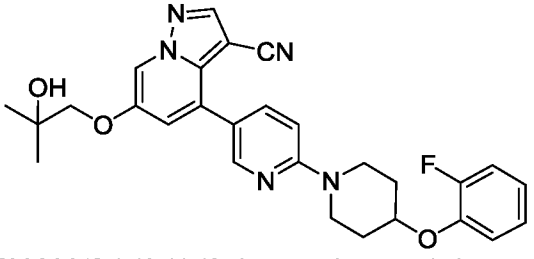
[002057] Приклад 273



[002058] 4-(6-(4-(3-флуорофенокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002059] До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 28 мг, 0,085 ммоль) і гідрохлорид 4-(3-флуорофенокси)піперидину (39 мг, 0,170 ммоль) в DMA (0,6 мл) додавали TEA (47 мкл, 0,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (25,5 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

[002060] Приклад 274

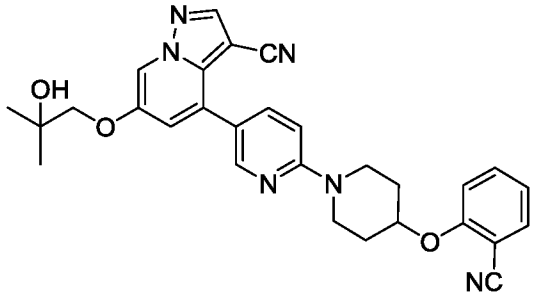


[002061] 4-(6-(4-(2-флуорофенокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-

метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002062] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 273, замінюючи гідрохлорид-4-(3-флуорофенокси)піперидин на 4-(2-флуорофенокси)піперидин. МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

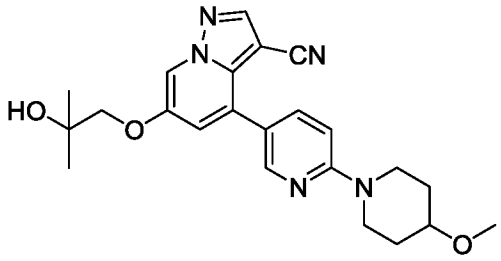
[002063] Приклад 275



[002064] 4-(6-(4-(2-ціанофенокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002065] До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 27 мг, 0,083 ммоль) і 2-(піперидин-4-ілокси)бензонітрилу (34 мг, 0,166 ммоль) в DMA (0,42 мл) додавали TEA (70 мкл, 0,498 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 55%). МС (apci) m/z = 509,2 (M+H).

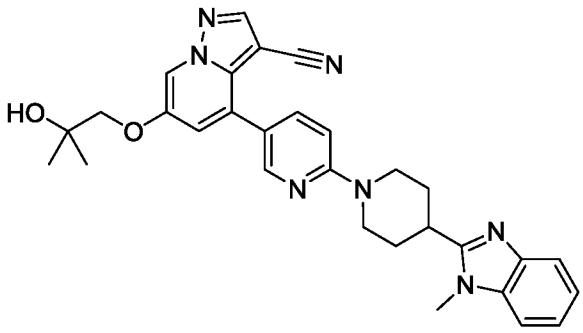
[002066] Приклад 276



[002067] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-метоксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002068] До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 26,1 мг, 0,08 ммоль) в DMA (1 мл) додавали 4-метоксипіперидин (9,7 мг, 0,084 ммоль), а потім TEA (54 мкл, 0,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали додаткову кількість 4-метоксипіперидину (5 мг, 0,04 ммоль). Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-50% ацетону в ДХМ як градієнт елюента). Фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску і повторно очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 55%). МС (apci) m/z = 422,2 (M+H).

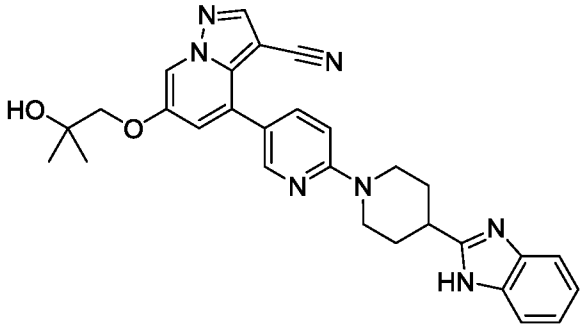
[002069] Приклад 277



[002070] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002071] До суміші 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 50 мг, 0,15 ммоль) і дигідрохлорид 1-метил-2-(піперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазолу (66 мг, 0,23 ммоль), і DIEA (133 мкл, 0,77 ммоль) додавали ДМСО (306 мкл). Реакційну суміш перемішували 72 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-45% ACN у воді як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (38 мг, 47% вихід). МС (apci) m/z = 522,2 (M+H).

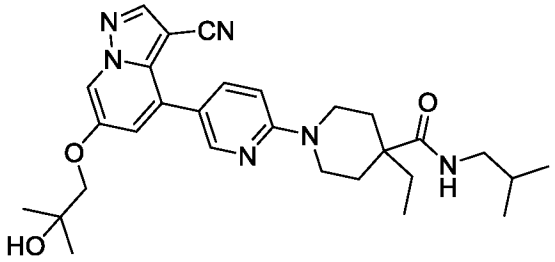
[002072] Приклад 278



[002073] 4-(6-(4-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002074] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 277, замінюючи дигідрохлорид 1-метил-2-(піперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол на 2-(піперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол. МС (apci) m/z = 508,2 (M+H).

[002075] Приклад 279



[002076] 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-етил-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

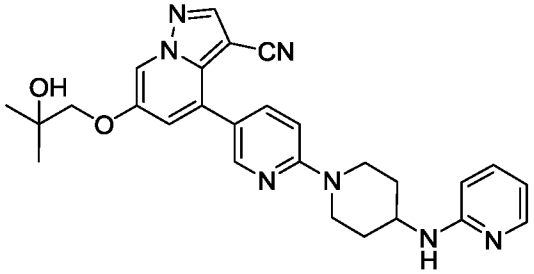
[002077] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-етил-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату. У суміш 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-етілпіперидин-4-карбоксаміду (260 мг, 1,01 ммоль), HATU (461 мг, 1,21 ммоль) і 2-метилпропан-1-аміну (81 мг, 1,11 ммоль) в ДМФА (4 мл) додавали DIEA (352 мкл, 2,0 ммоль), а потім перемішували протягом 60 годин при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-95% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 316 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 256,2 (M-трет-Bu).

[002078] Стадія 2: Отримання 4-етил-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду. Розчин трет-бутил-4-етил-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (передбачуваний 316 мг, 1,01

ммоль) в 2 мл ДХМ додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли 4:1 ДХМ:ІПС і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (101 мг, вихід 84% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 213,2 (M+H).

[002079] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-етил-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 20 мг, 0,06 ммоль) і 4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду (42 мг, 0,18 ммоль) в DMA (0,25 мл) додавали TEA (41 мкл, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували 14 год при 90 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок повторно очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30% MeOH у ДХМ з 0-2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 65%) МС (apci) m/z = 519,3 (M+H).

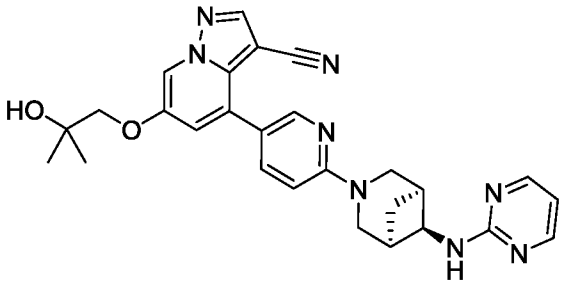
[002080] Приклад 280



[002081] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002082] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 38 мг, 0,117 ммоль) N-(піперидин-4-іл)піридин-2-аміну (42 мг, 0,235 ммоль) в DMA (0,78 мл) додавали TEA (98 мкл, 0,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену вказану в заголовку сполуку (11 мг, вихід 20%) МС (apci) m/z = 484,2 (M+H).

[002083] Приклад 281



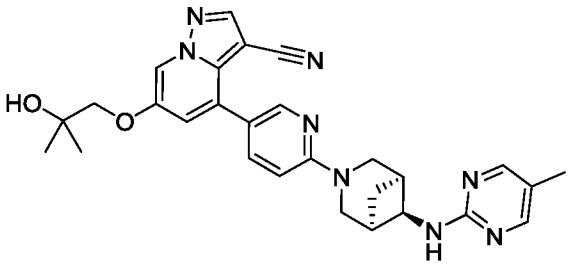
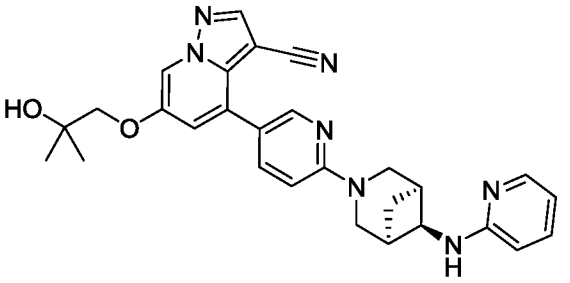
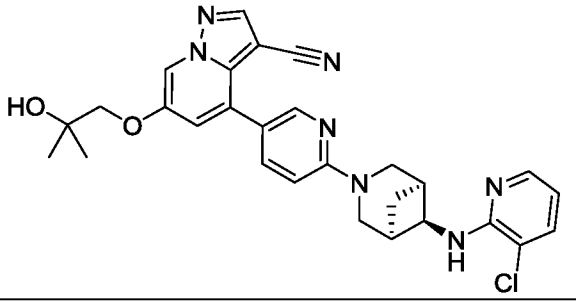
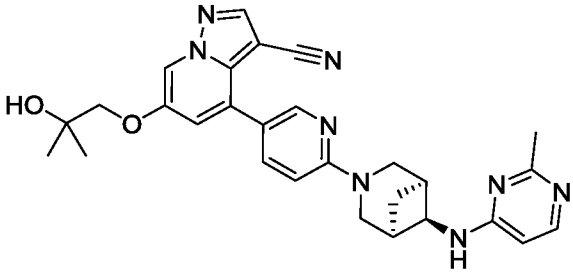
[002084] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,5S,6R)-6-(піримідин-2-іламіно)-3-азабіцикло [3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил.

[002085] До суміші дигідрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P63; 25 мг, 0,051 ммоль) і 2-хлоропіримідину (8,7 мг, 0,076 ммоль) в ДМСО (102

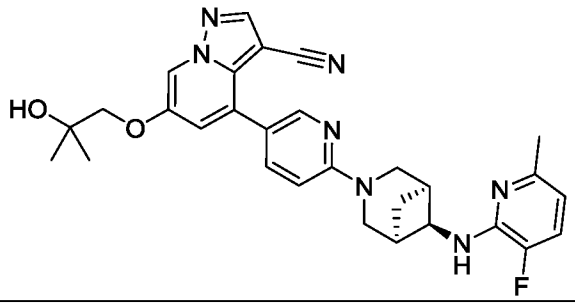
мкл) додавали DIEA (44 мкл,0,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували 60 год при 90 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-40% ACN у воді як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (9,5 мг, 38% вихід), МС (apci) m/z = 497,25 (M+H).

[002086] Сполуки з таблиці NN отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 281, замінюючи 2-хлоропіримідин відповідним галогеновмісним гетероциклом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

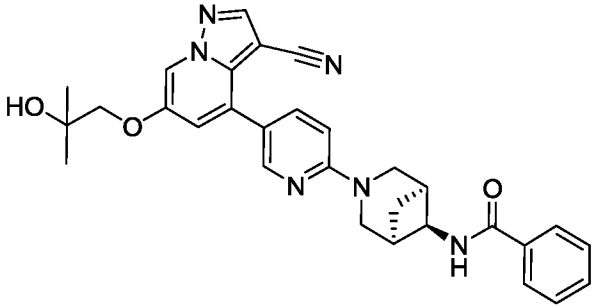
Таблиця NN

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
282		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,5S,6R)-6-((5-метилпіримідин-2-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	511,2 (M+H)
283		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,5S,6R)-6-(піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	496,1 (M+H)
284		4-(6-((1R,5S,6R)-6-((3-хлоропіридин-2-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразол[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	530,1 (M+H)
285		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,5S,6R)-6-((2-метилпіримідин-4-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	511,2 (M+H)

Таблиця NN

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
286		4-(6-((1R,5S,6R)-6-((3-флуоро-6-метилпіридин-2-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	475,2 (M+H) 497,1 (M+Na)

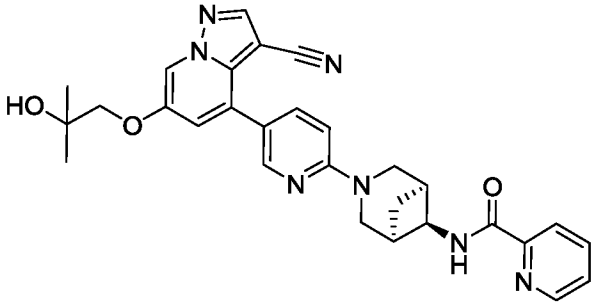
[002087] Приклад 287



[002088] N-((1R,5S,6R)-3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)бензамід

[002089] У суміш дигідрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P63; 25 мг, 0,051 ммоль), HATU (21 мг, 0,056 ммоль) і бензенової кислоти (7 мг, 0,061 ммоль) в ДМСО (254 мкл) додавали DIEA (44 мкл, 0,254 ммоль), а потім перемішували протягом 2 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-50% ACN у воді як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (22,8 мг, вихід 86%) МС (apci) m/z = 523,2 (M+H), 545,2 (M+Na).

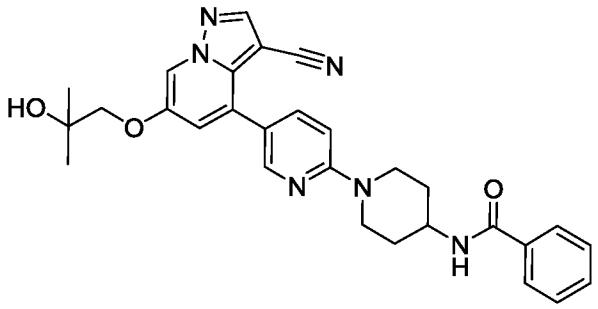
[002090] Приклад 288



[002091] N-((1R,5S,6R)-3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)піколінамід

[002092] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 287, замінюючи бензенову кислоту на піколінову кислоту. МС m/z = 524,2 (M+H), 546,2 (M+Na)

[002093] Приклад 289

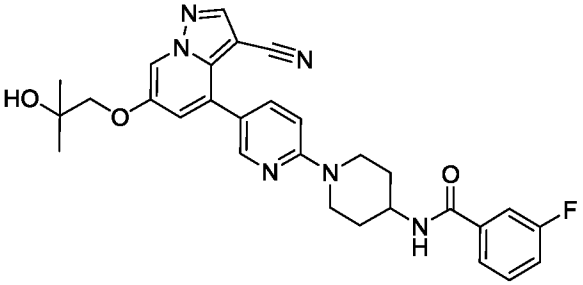
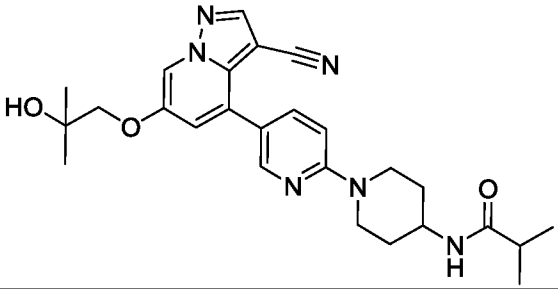


[002094] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)бензамід

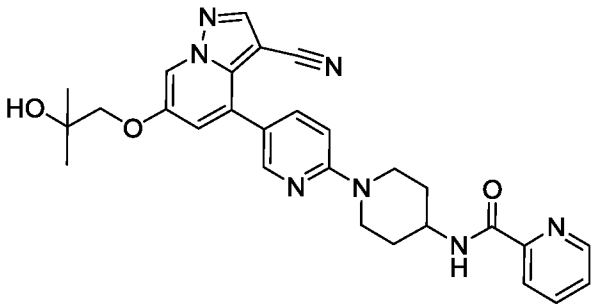
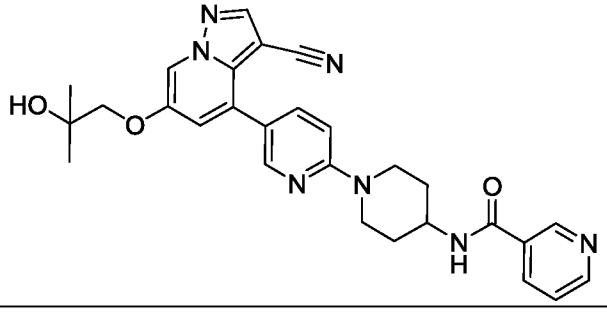
[002095] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P64; 20 мг, 0,049 ммоль), HATU (21 мг, 0,054 ммоль) і бензенової кислоти (9 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали DIEA (43 мкл, 0,054 ммоль), а потім перемішували протягом 1 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (43.7 мг, вихід 49,3%). МС (apci) m/z = 511,20 (M+H).

[002096] Сполуки з таблиці OO отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 289, замінюючи бензенову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

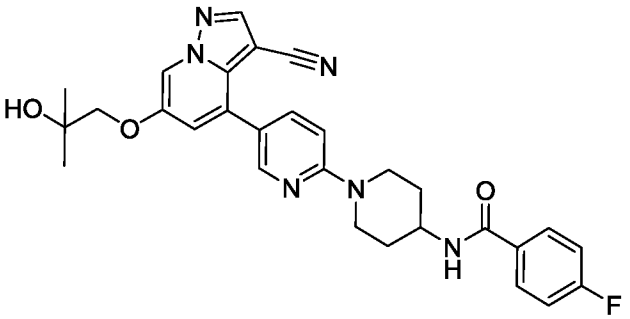
Таблиця OO

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
290		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-флуоробензамід	529,20 (M+H)
291		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл) ізобутірамід	477,20 (M+H)

Таблиця ОО

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
292		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)піколінамід	512,20 (M+H)
293		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл) нікотинамід	512,20 (M+H)

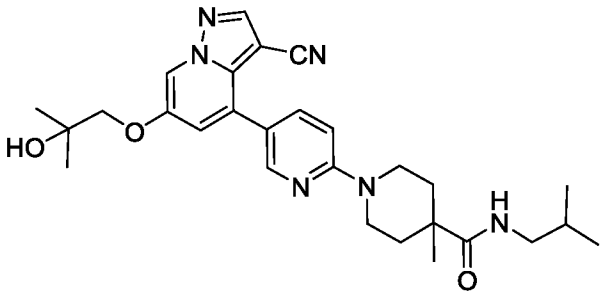
[002097] Приклад 294



[002098] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-4-флуоробензамід

[002099] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P64; 20 мг, 0,049 ммоль), HATU (21 мг, 0,054 ммоль) і 4-флуоробензенової кислоти (69 мг, 0,049 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали DIEA (43 мкл, 0,049 ммоль), а потім перемішували протягом 2,5 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок суспендували в суміші 60:40 ACN:вода, що містить 2% ТФК. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 529,20 (M+H).

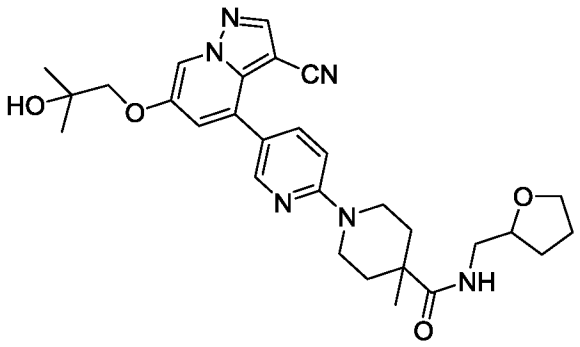
[002100] Приклад 295



[002101] 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-метилпіперидин-4-карбоксамід

[002102] У суміш 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 карбонової кислоти (інтермедіат P65; 30 мг, 0,067 ммоль), HATU (31 мг, 0,080 ммоль) та ізобутиламіну (6 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (133 мкл) додавали DIEA (35 мкл, 0,2 ммоль), а потім перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали в дихлорметані/суміші ізомерів гексану, а потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12 мг, вихід 36%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[002103] Приклад 296

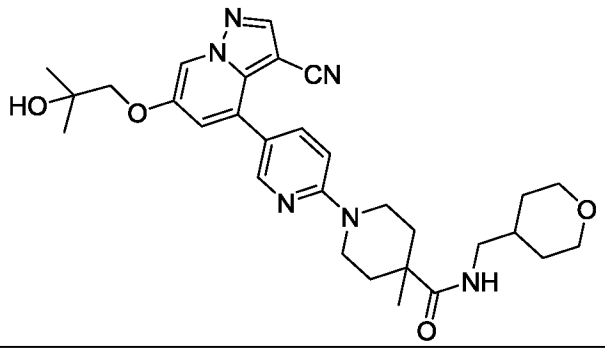
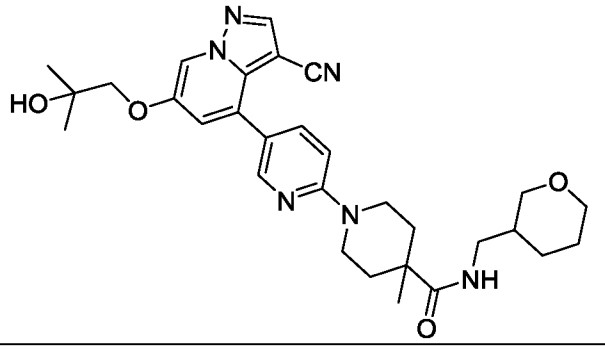


[002104] 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід

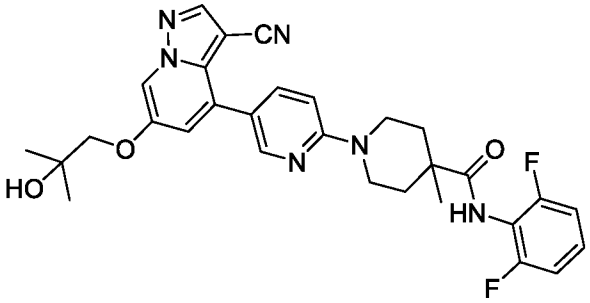
[002105] У суміш 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4 карбонової кислоти (інтермедіат P65; 30 мг, 0,067 ммоль), HATU (30 мг, 0,080 ммоль) і (тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну (7 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (133 мкл) додавали DIEA (35 мкл, 0, 20 ммоль), а потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали в дихлорметані/суміші ізомерів гексану, а потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (24 мг, вихід 67%). МС (apci) m/z = 533,3 (M+H).

[002106] Сполуки з таблиці PP були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 296, замінюючи (тетрагідрофуран-2-іл) метанамін відповідним аміном. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця PP

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
297		1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід	547,3 (M+H)
298		1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-((тетрагідро-2Н-піран-3-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід	547,3 (M+H)

[002107] Приклад 299



[002108] 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(2,6-дифлуорофеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксамід

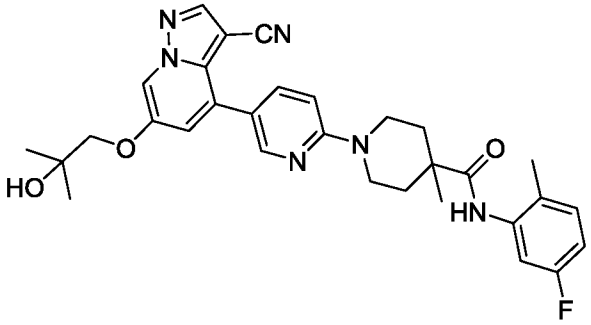
[002109] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((2,6-дифлуорофеніл)карбамоїл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату. До розчину 2,6-дифлуороаніліну (226,2 мкл, 2,24 ммоль) в толуолі (9,0 мл) додавали триметилалюміній (1,1 мл, 2,24 ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища. Потім до розчину додавали етил-N-Boc-4-метилпіперидин-4-карбоксилат (506 мг, 1,86 ммоль), а потім перемішували протягом 16 годин при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали 0,5 М тартрат NaK і розбавляли EtOAc. Органічний розчин промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-75% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (211 мг, вихід 32%). МС (apci) m/z = 343,2 (M-H).

[002110] Стадія 2: Отримання N-(2,6-дифлуорофеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину трет-бутил-4-((2,6-дифлуорофеніл)карбамоїл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (211 мг, 0,60 ммоль) в 20 мкл ДХМ додавали ТФК (20 мкл, 0,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з ДХМ/сумішшю ізомерів гексану і випаровували при

зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (107 мг, вихід 71% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 255,1 (M+H).

[002111] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(2,6-дифлуорофеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 46 мг, 0,14 ммоль) і N-(2,6-дифлуорофеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду (108 мг, 0,46 ммоль) в ДМСО (0,564 мл) додавали DIEA (74 мкл, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ:ІПС 4:1 і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали в дихлорметані/суміші ізомерів гексану і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (50 мг, вихід 63%), МС (apci) m/z = 561,3 (M+H).

[002112] Приклад 300



[002113] 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(5-флуоро-2-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксамід

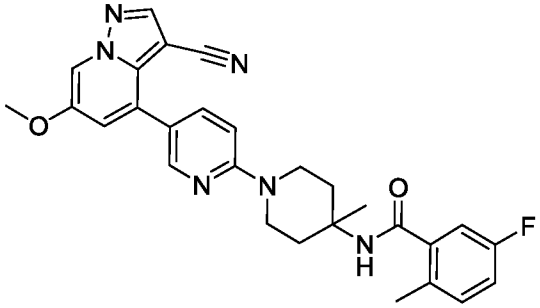
[002114] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((5-флуоро-2-метилфеніл)карбамоїл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату. До розчину 5-флуоро-2-метиланіліну (586 мг, 4,68 ммоль) в толуолі (12,0 мл) додавали триметилалюміній (2,3 мл, 4,68 ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища. Потім до розчину додавали 1-(трет-бутил)-4-етил-4-метилпіперидин-1,4-дикарбоксилат (635 мг, 2,341 ммоль), а потім перемішували протягом 16 годин при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали 0,5 М тартрат NaK і розбавляли EtOAc. Органічний розчин промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-75% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (266 мг, вихід 32%), МС (apci) m/z = 349,2 (M H).

[002115] Стадія 2: Отримання N-(5-флуоро-2-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину трет-бутил-4-((5-флуоро-2-метилфеніл)карбамоїл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (211 мг, 0,60 ммоль) в 25 мкл ДХМ додавали ТФК (25 мкл, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з ДХМ/сумішшю ізомерів гексану і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (127 мг, вихід 64% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 251,1 (M+H).

[002116] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(5-флуоро-2-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 55 мг, 0,17 ммоль) і N-(5-флуоро-2-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду (127 мг, 0,51 ммоль) в ДМСО (12 мкл) додавали DIEA (88 мкл, 0,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ:ІПС 4:1 і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над

безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали в дихлорметані/суміші ізомерів гексану і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (48 мг, вихід 51%), МС (apci) m/z = 557,3 (M+H).

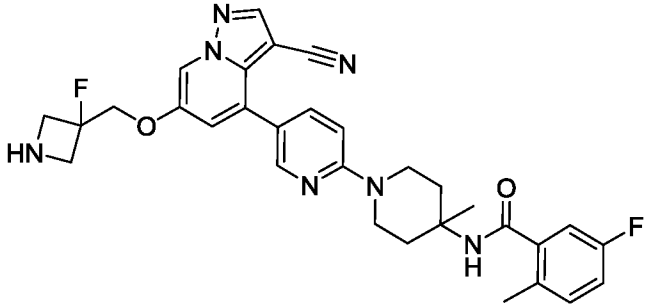
[002117] Приклад 301



[002118] N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002119] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (P68, 30 мг, 0,619 ммоль) в ДМФА (0,6 мл) додавали карбонат калію (26 мг, 0,186 ммоль), потім йодометан (6 мкл, 0,09 ммоль) і перемішували протягом 1 години при 60 °C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в ДХМ (2 мл) і очищали з використанням хроматографії на силікагелі 10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану з отриманням вказаної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 29%) МС (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[002120] Приклад 302



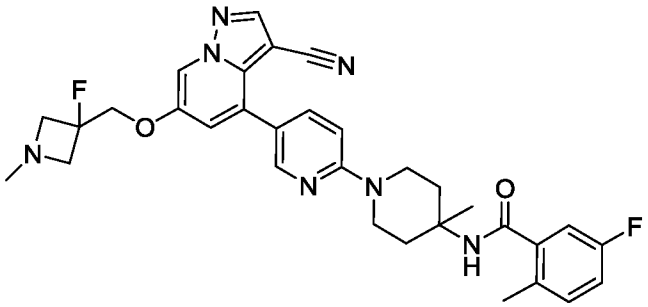
[002121] N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002122] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-(5-(5-флуоро-2-метилбензамідо))-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату. До суміші N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (інтермедіат P68; 47 мг, 0,097 ммоль) і трет-бутил-3-(бромометил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (39 мг, 0,146 ммоль) додавали карбонат цезію (126 мг, 0,388 ммоль)) в DMA (1 мл) і перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, і сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали з використанням хроматографії на силікагелі 25-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану з отриманням вказаної в заголовку сполуки (62 мг, вихід 95%) МС (apci) m/z = 672,3 (M+H).

[002123] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду. До розчину трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-(5-(флуоро-2-метилбензамідо))-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (62 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять

бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ізо-PrOH і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку. (42 мг, вихід 80%) МС (apci) m/z = 572,3 (M+H).

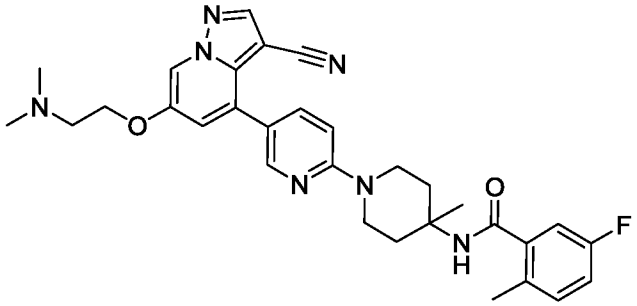
[002124] Приклад 303



[002125] N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоро-1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002126] Суміш N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 302; 30 мг, 0,053 ммоль), формальдегіду (20 мкл, 0,26 ммоль) і NaBH(AcO)3 (56 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в DMA (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ізо-PrOH і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (27 мг, вихід 87%) МС (apci) m/z = 586,3 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32-8,30 (м, 1H), 8,19-8,15 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7, 17-7,13 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,80-6,77 (м, 1H), 5,50 (уш. с, 1H), 4,36-4,29 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 2H), 3,75-3,57 (м, 2H), 3,43-3,32 (м, 2H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,33-2, 21 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 2H), 1,58 (с, 3H).

[002127] Приклад 304



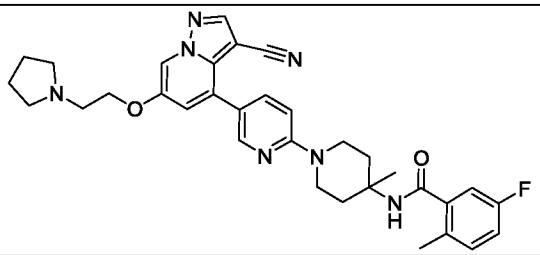
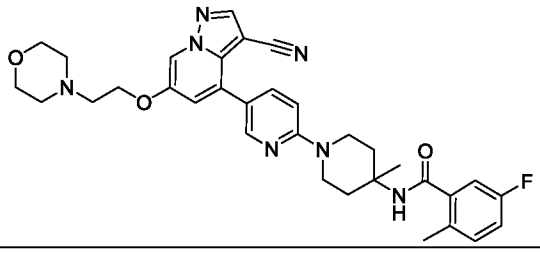
[002128] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(диметиламіно)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002129] До суміші N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (інтермедіат P68; 39 мг, 0,08 ммоль) і гідробромід 2-бромо-N,N-диметилетан-1-аміну (37 мг, 0,16 ммоль) додавали карбонат цезію (105 мг, 0,32 ммоль) DMA (1 мл) і перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, і сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі 2-4% MeOH в ДХМ. Фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ізо-PrOH і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8 мг, вихід 18%) МС (apci) m/z = 556,3 (M+H).

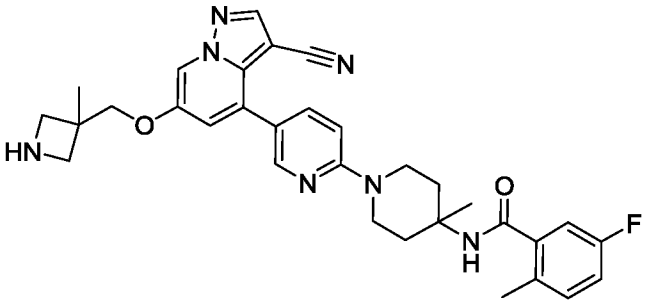
[002130] Сполуки з таблиці QQ були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 304, замінюючи гідробромід 2-бромо-N, N-диметилетан-1-амін

відповідним алкілгалогенідом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця QQ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
305		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	582,3 (M+H)
306		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	598,3 (M+H)

[002131] Приклад 307



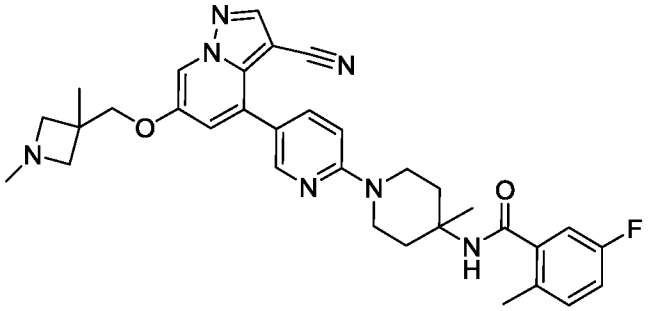
[002132] N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002133] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-(5-(5-флуоро-2-метилбензамідо))-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилату. До суміші N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (інтермедіат P68; 42 мг, 0,087 ммоль) і трет-бутил-3-(бромометил)-3-метилазетидин-1-карбоксилату (34 мг, 0,13 ммоль) додавали карбонат цезію (113 мг, 0,347 ммоль) в DMA (1 мл) і перемішували протягом ночі при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, та органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали з використанням хроматографії на силікагелі 50-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану з отриманням вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 36%) МС (apci) m/z = 668,4 (M+H).

[002134] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду. До розчину трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-(5-(5-флуоро-2-метилбензамідо))-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилату (21 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ізо-PrOH і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти потім сушили

над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку. (13 мг, вихід 73%) МС (apci) m/z = 568,3 (M+H).

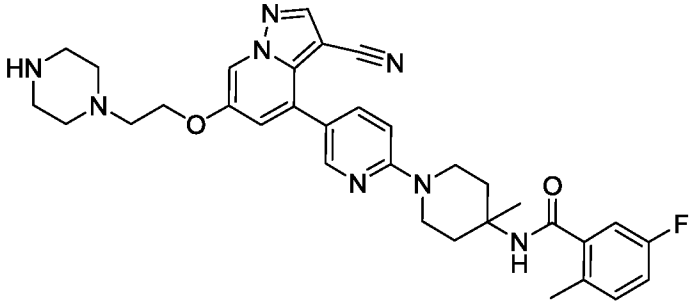
[002135] Приклад 308



[002136] N-(1-(5-(3-ціано-6-((1,3-диметилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002137] Суміш N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 307; 12 мг, 0,021 ммоль), формальдегіду (8 мкл, 0,106 ммоль) і NaBH(AcO)3 (22 мг, 0,106 ммоль) розчиняли в ДХМ (4 мл). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ізо-PrOH і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 81%) МС (apci) m/z = 582,3 (M+H).

[002138] Приклад 309



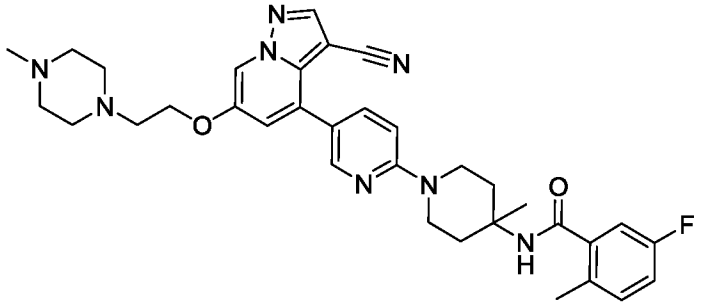
[002139] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002140] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-(2-((3-ціано-4-(6-(4-(5-флуоро-2-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату. До суміші N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (інтермедіат P68; 55 мг, 0,114 ммоль), трет-бутил-4-(2-хлороетил)тетрагідро-1(2H)-піразинкарбоксилату (57 мг, 0,227 ммоль) додавали карбонат цезію (148 мг) 0,454 ммоль) в DMA (1 мл) і перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою, і органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали з використанням хроматографії на силікагелі 50-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану з отриманням вказаної в заголовку сполуки (49 мг, вихід 62%) МС (apci) m/z = 697,4 (M+H).

[002141] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду. До розчину трет-бутил-4-(2-((3-ціано-4-(6-(4-(5-флуоро-2-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату (49 мг, 0,070 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок повторно очищали з використанням хроматографії на силікагелі (4% MeOH у ДХМ з 1% ТЕА як

елюент) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. (33 мг, вихід 79%) МС (apci) m/z = 597,3 (M+H).

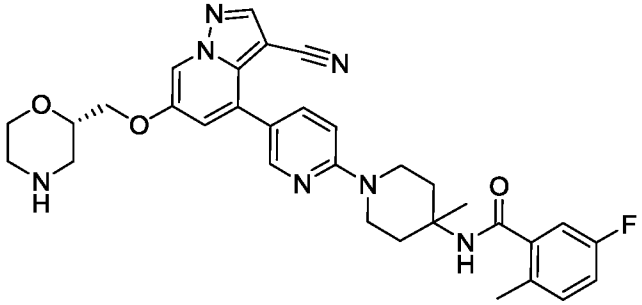
[002142] Приклад 310



[002143] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002144] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл))етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 309; 27 мг, 0,045 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) і МеОН (0,25 мл) додавали формальдегід (17 мкл, 0,226 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (48 мг, 0,226 ммоль). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали в дихлорметані/суміші ізомерів гексану і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,5 мг, вихід 45%), МС (apci) m/z = 611,4 (M+H).

[002145] Приклад 311

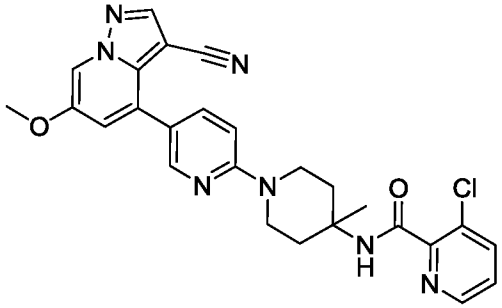


[002146] (S)-N(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002147] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-2-(((3-ціано-4-(6-(4-(5-флуоро-2-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксаміду. До N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (інтермедіат P68; 30 мг, 0,062 ммоль) додавали карбонат цезію (22 мг, 0,068 ммоль) в DMA (1,2 мл). Отриману суміш продували Ar(г) і перемішували протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додавали (S)-бутил-2-(бромометил)морфолін-4-карбоксилат (26 мг, 0,093 ммоль). Отриману суміш продували Ar(г) і перемішували протягом ночі при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію, а органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (42 мг, вихід 99%) МС (apci) m/z = 684,3 (M+H).

[002148] Стадія 2: Отримання (S)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду. До розчину трет-бутил(S)-2-(((3-ціано-4-(6-(4-(5-флуоро-2-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (42 мг, 0,061 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (0,31 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в ДХМ (2 мл). Розчин очищали хроматографією на силікагелі (0,5-10% МеОН у ДХМ з 0,05-1% NH4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6 мг, вихід 16%) МС (apci) m/z = 584,3 (M+H).

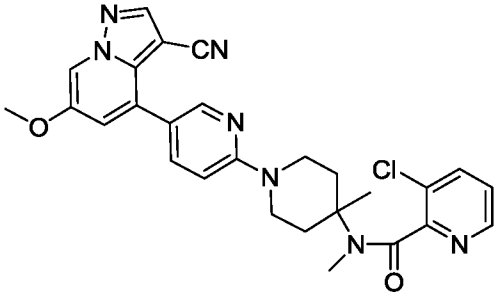
[002149] Приклад 312



[002150] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002151] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 34 мг, 0,070 ммоль) в ДМФА (0,7 мл) додавали карбонат калію (29 мг, 0,209 ммоль), а потім до реакційної суміші додавали йодометан (7 мкл, 0,105 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ та очищали безпосередньо з використанням хроматографії на силікагелі (0,5-10% MeOH в ДХМ з 0,1-2% NH4OH як градієнт елюента). Фракції, що містять продукт, випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16 мг, вихід 45%) МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

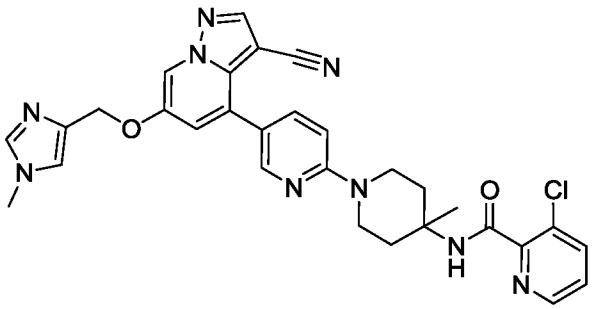
[002152] Приклад 313



[002153] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-N-метилпіколінамід

[002154] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (Приклад 312; 10 мг, 0,020 ммоль) в ACN(0,3 мл) додавали йодометан (4 мкл, 0,06 ммоль), а потім гідрид натрію (1,4 мг, 0,06 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 85 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш безпосередньо фільтрували і очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували 4:1 ДХМ:ІПС. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (6,5 мг, вихід 63%). МС (apci) m/z = 516,2 (M+H).

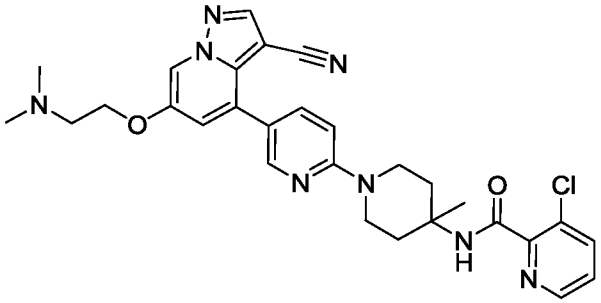
[002155] Приклад 314



[002156] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002157] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 25 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) додавали карбонат калію (22 мг, 0,159 ммоль), потім 4-(хлорметил)-1-метил-1H-імідазол (13 мг, 0,102 ммоль). Отриману суміш перемішували 2 г при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ (10 мл) і MeOH (1 мл), і елюювали через смолу PI-HCO_3. Органічний елюент випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (14 мг, вихід 45%). МС (apci) m/z = 582,2 (M+H).

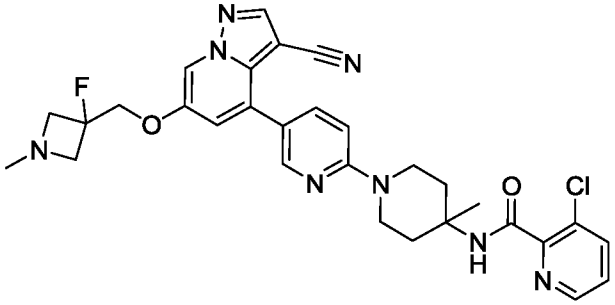
[002158] Приклад 315



[002159] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(диметиламіно)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002160] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 25 мг, 0,051 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали карбонат цезію (52 мг, 0,159 ммоль), потім гідрохлорид 2-диметиламіноетилхлориду (15 мг, 0,102 ммоль). Отриману суміш перемішували 1 г при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали карбонат калію. Отриману суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ та очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (0,5-10% MeOH в ДХМ з 0,1-2% NH4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (14 мг, вихід 47%). МС (apci) m/z = 559,2 (M+H).

[002161] Приклад 316



[002162] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоро-1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

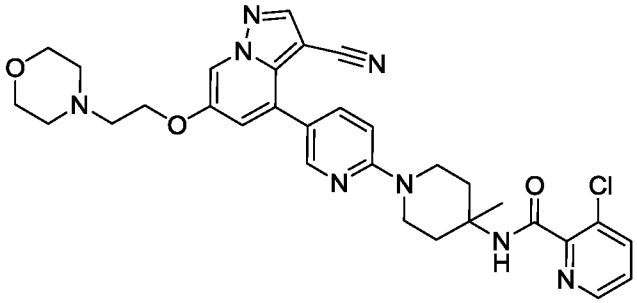
[002163] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату. До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 37 мг, 0,076 ммоль) в ДМФА (0,76 мл) додавали карбонат цезію (27 мг, 0,083 ммоль), потім трет-бутил-3-(бромометил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат (41 мг,0,15 ммоль). Отриману суміш перемішували 3 г при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію, а органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 51 мг) МС (apci) m/z = 675,3 (M+H).

[002164] Стадія 2: Отримання 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. До розчину трет-бутил-3-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (62 мг, 0,092

ммоль) в ДХМ (0,46 мл) додавали ТФК (0,46 мл, 6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в ДХМ (3 мл). Розчин пропускали через смолу PI-HCO_3 і елюювали додатковою кількістю ДХМ. Елюент випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 57%) МС (apci) m/z = 575,2 (M+H).

[002165] Стадія 3: Отримання 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоро-1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин)-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (35 мг, 0,061 ммоль) в DMA (0,61 мл) додавали формальдегід (8 мкл, 0,304 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (116 мг, 0,547 ммоль). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-75% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли ДХМ і пропускають через смолу PI-HCO_3, і елюювали додатковою кількістю ДХМ. Елюент випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ і додавали насичений $NaHCO_{3(водн.)}$, та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (7 мг, вихід 19%) МС (apci) m/z = 589,3 (M+H).

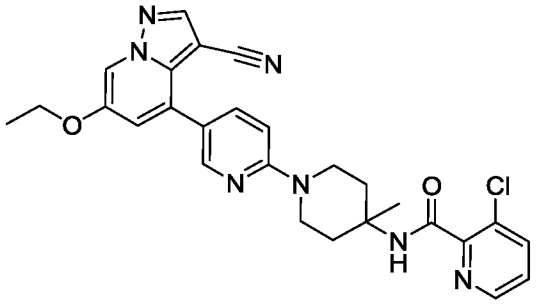
[002166] Приклад 317



[002167] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002168] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 36 мг, 0,074 ммоль) в DMA (0,74 мл) додавали карбонат цезію (26 мг, 0,081 ммоль) з наступним додаванням 4-(2-хлороетил)морфоліну (44 мг, 0,295 ммоль) до реакційної суміші. Отриману суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1, а потім промивали насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 20%) МС (apci) m/z = 601,3 (M+H).

[002169] Приклад 318

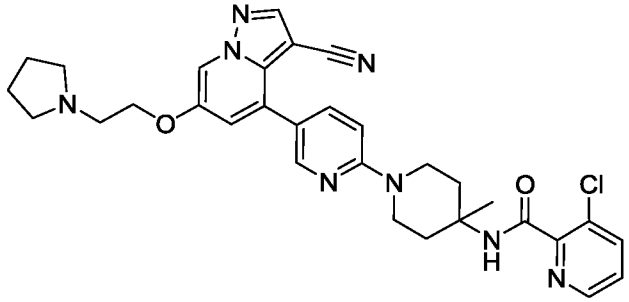


[002170] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002171] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 36 мг, 0,074 ммоль) в ДМФА (0,74 мл) додавали карбонат калію (31 мг, 0,221 ммоль), а потім йодоетан (17 мг, 0,111 ммоль). Отриману

суміш перемішували протягом ночі при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1, а потім промивали насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (19 мг, вихід 50%) МС (apci) m/z = 516,2 (M+H).

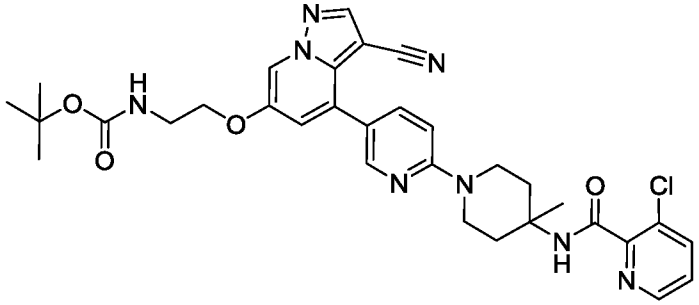
[002172] Приклад 319



[002173] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002174] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 31 мг, 0,063 ммоль) в DMA (0,63 мл) додавали карбонат калію (10 мг, 0,69 ммоль), а потім 1-(2-хлороетил)піролідин (25 мг, 0,189 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Водний шар додатково екстрагували, використовуючи суміш ДХМ:ІПС 4:1. Органічні екстракти окремо промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім об'єднували і сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували з сумішшю ACN:вода 60:40. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1, а потім промивали насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16 мг, вихід 42%) МС (apci) m/z = 585,3 (M+H).

[002175] Приклад 320

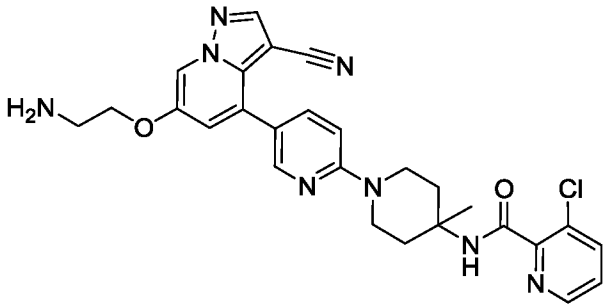


[002176] трет-бутил(2-((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамат

[002177] До суміші 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75; 150 мг, 0,307 ммоль) і карбонату калію (47 мг, 0,34 ммоль) в DMA (3,07 мл) додавали 2-(Boc-аміно)етилбромід (138 мг, 0,615 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали додаткову кількість 2-(Boc-аміно)етилброміду (69 мг, 0,307 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім додавали додаткову кількість карбонату калію (42 мг, 0,31 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом двох ночей при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім об'єднували і сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали

хроматографією на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для наступної стадії. 10 мг вказаної в заголовку сполуки повторно очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1, а потім промивали насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки. (169 мг, вихід 87%) МС (apci) m/z = 631,3 (M+H).

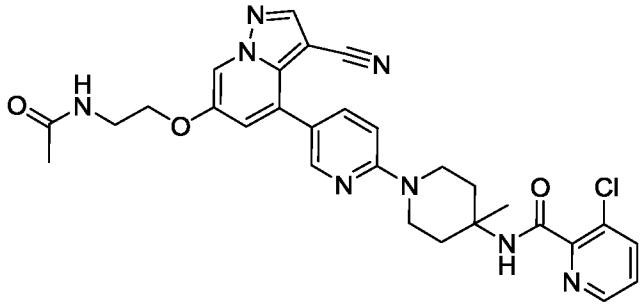
[002178] Приклад 321



[002179] N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-хлоропіколінамід

[002180] До розчину трет-бутил(2-((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамату (Приклад 320, 158 мг, 0,250 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) додавали ТФК (2,5 мл, 32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували. Залишок розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1, а потім промивали насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (130 мг, вихід 98%) МС (apci) m/z = 531,2 (M+H).

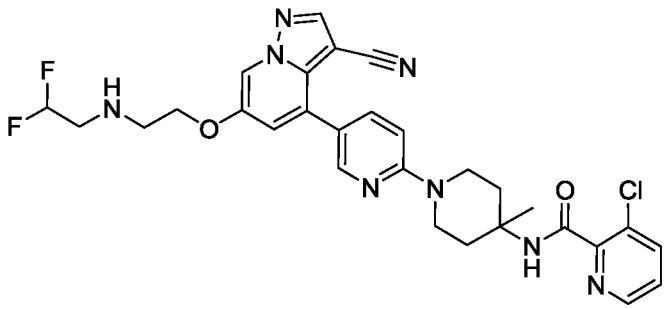
[002181] Приклад 322



[002182] N-(1-(5-(6-(2-ацетамідоетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-хлоропіколінамід

[002183] До розчину N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-хлоропіколінаміду (Приклад 321; 27 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали оцтовий ангідрид (5 мкл, 0,51 ммоль), а потім TEA (14 мкл, 0,102 ммоль). Реакційний розчин перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували із сумішшю ACN:вода 60:40. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-75% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1, а потім промивали насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (20 мг, вихід 67%) МС (apci) m/z = 573,2 (M+H).

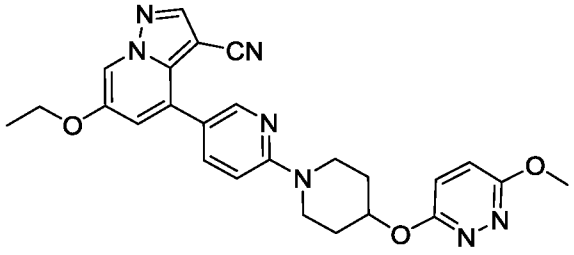
[002184] Приклад 323



[002185] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-((2,2-дифлуороетил)аміно)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002186] До розчину N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-хлоропіколінаміду (Приклад 321, 27 мг, 0,051 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали карбонат калію (35 мг, 0,254 ммоль). Через суспензію пропускали аргон і перемішували протягом 10 хвилин при температурі навколишнього середовища. Потім додавали 2,2-дифлуороетилтрифлуорометансульфонат (11 мг, 0,51 ммоль). Через отриману суміш продували аргон і перемішували 60 годин при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю 60:40 ACN:вода. Розчин очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1, а потім промивали насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4 мг, вихід 13%) МС (apci) m/z = 595,2 (M+H).

[002187] Приклад 324



[002188] 6-етокси-4-(6-(4-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

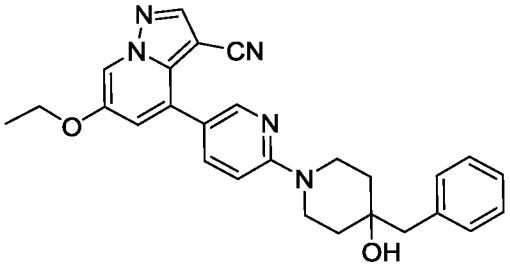
[002189] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (10,0 г, 49,7 ммоль) в ДМФА (82,8 мл) додавали гідрид натрію (2,19 г, 54,7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, після чого додавали 3-хлоро-6-метоксипіридазин (7,18 г, 49,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-50% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 15,4 мг, 49,8 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 310,1 (M+H).

[002190] Стадія 2: Отримання 3-метокси-6(піперидин-4-ілокси)піридазину. До розчину трет-бутил-4-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 15,4 г, 49,8 моль) в ДХМ (16 мл) додавали ТФК (19,2 мл, 250,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, при цьому випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в 20 мл ДХМ та очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6.0 мг, вихід 57,6% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[002191] Стадія 3: Отримання 6-етокси-4(6-(4-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,012 г, 0,0425 ммоль) в ДМСО (0,1 мл) додавали 3-метокси-6-(піперидин-4-ілокси)піридазин (0,0133 г, 0,0638 ммоль) і DIEA (37 мкл, 0,213 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали

насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$. Об'єднані водні фракції додатково екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6 мг, 0,0127 ммоль, 30% вихід). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002192] Приклад 325

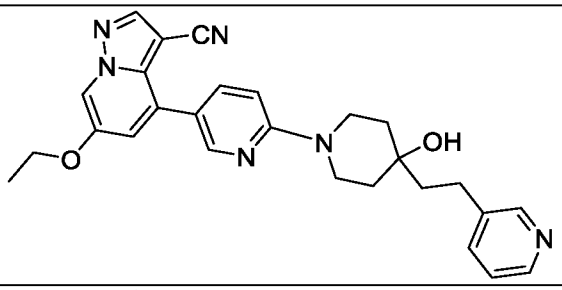
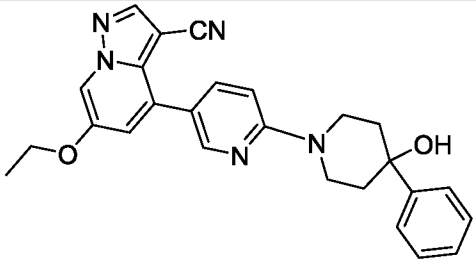


[002193] 4-(6-(4-бензил-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

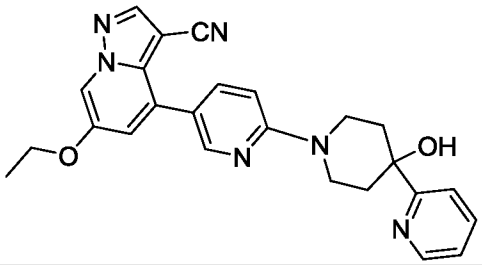
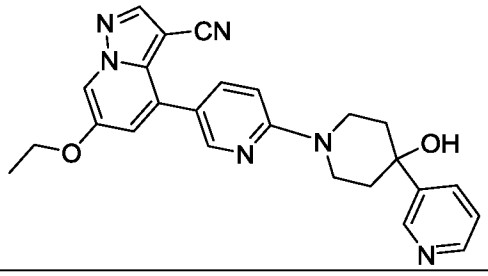
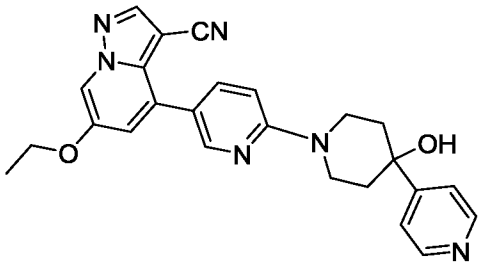
[002194] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 30 мг, 0,106 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (0,044 мл, 0,319 ммоль) і 4-бензилпіперидин-4-ол (40,7 мг, 0,213 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$, потім водою. Об'єднані водні промивання додатково екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (39 мг, 0,0860 ммоль, 80,9% вихід). МС (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[002195] Сполуки з таблиці RR отримували з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 325, замінюючи 4-бензилпіперидин-4-ол відповідним піперидиновим нуклеофілом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

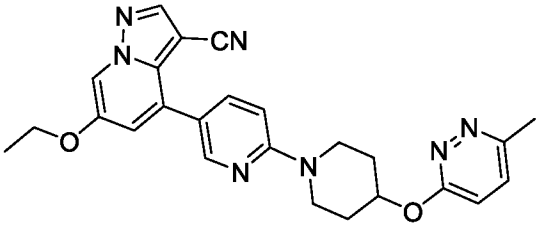
Таблиця RR

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
326		6-етокси-4-(6-(4-гідрокси-4-(2-(піридин-3-іл)етил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	469,15 (M+H)
327		6-етокси-4-(6-(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	440,15 (M+H)

Таблиця RR

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
328		6-етокси-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	441,10 (M+H)
329		6-етокси-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-3-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	441,10 (M+H)
330		6-етокси-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-4-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	441,10 (M+H)

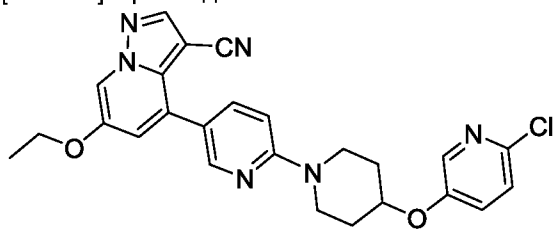
[002196] Приклад 331



[002197] 6-етокси-4-(6-(4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002198] До розчину 6-етокси-4-(6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P52, 30 мг, 0,0825 ммоль) в ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) додавали 6-метилпіридазин-3-ол (18,2 мг, 0,165 ммоль) і трифенілфосфін (43,3 мг, 0,165 ммоль). Реакційну посудину продували аргоном, після чого додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0235 мл, 0,165 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Водну фракцію екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (50-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (15 мг, 0,0329 ммоль, 39,9% вихід). МС (apci) m/z = 456,2 (M+H).

[002199] Приклад 332

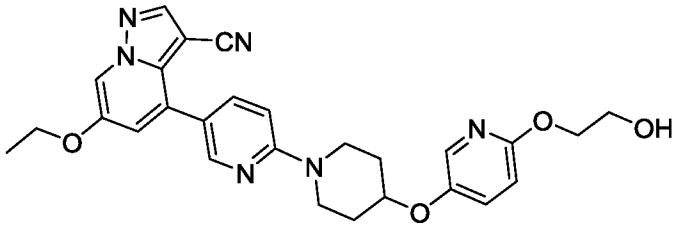


[002200] 4-(6-(4-((6-хлоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-

а]піридин-3-карбонітрил

[002201] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 331, замінюючи 6-метилпіридазин-3-ол на 6-хлоропіридин-3-ол. МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

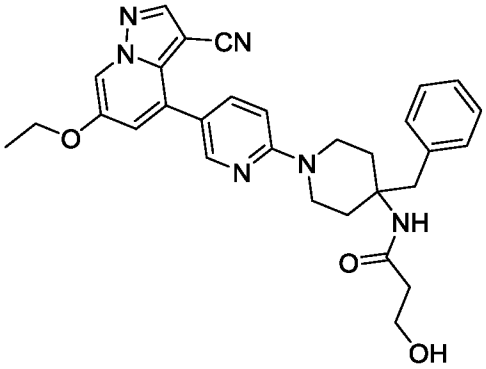
[002202] Приклад 333



[002203] 6-етокси-4(6-(4-((6-(2-гідроксиетокси)піридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002204] До розчину етан-1,2-діолу (9,8 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 2,3 мг, 0,095 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, при цьому додавали додаткову кількість 4-(6-(4-((6-хлоропіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (Приклад 332, 15 мг, 0,032 ммоль) в 0,3 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений розчин NH_4Cl екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (10-90% ACN у воді з 0,1% мурашиної кислоти як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (2,2 мг, вихід 14%). МС (apci) m/z = 501,25 (M+H).

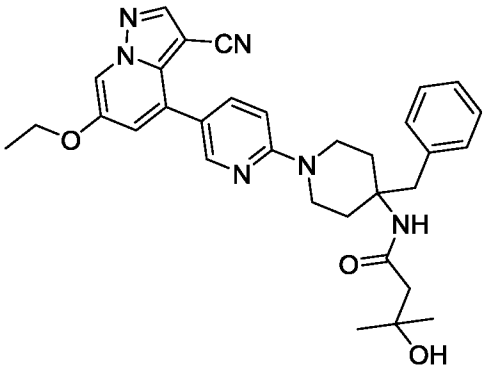
[002205] Приклад 334



[002206] N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-гідроксипропанамід

[002207] До розчину 4-(6-(4-бензил-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P53 19,5 мг, 0,0430 ммоль) додавали 3-гідроксипропаннітрил (0,5 мл, 0,0430 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, після чого по краплях додавали сірчану кислоту (98%, 0,0023 мл, 0,0430 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Неочищену суміш очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (0-70% ACN у воді як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6 мг, 0,01 ммоль, вихід 27%). МС (apci) m/z = 547,2 (M+H).

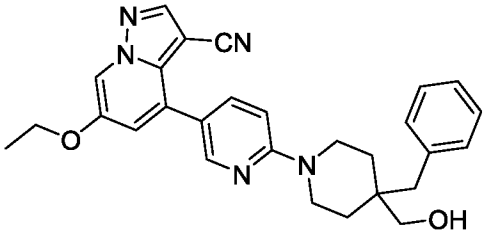
[002208] Приклад 335



[002209] N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-гідрокси 3-метилбутанамід

[002210] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 334, замінюючи 3-гідроксипропаннітрил на 3-гідрокси-3-метилбутаннітрил. МС (apci) m/z = 553,2 (M+H).

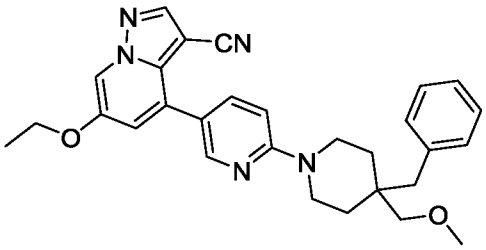
[002211] Приклад 336



[002212] 4-(6-(4-бензил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002213] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (100,5 мг, 0,3560 ммоль) в ДМСО (3 мл) додавали гідрохлорид (4-бензилпіперидин-4-іл)метанолу (151,5 мг, 0,6267 ммоль) і карбонат цезію (812,0 мг, 2,492 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою та насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$. Об'єднані водні шари екстрагували ДХМ, потім об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (118,2 мг, 0,2528 ммоль, 71,00% вихід). МС (apci) m/z = 468,2 (M+H).

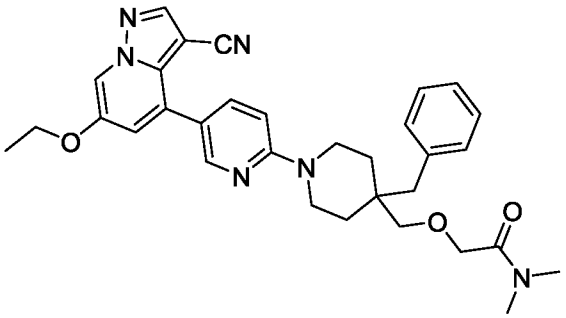
[002214] Приклад 337



[002215] 4-(6-(4-бензил-4-(метоксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002216] До розчину 4-(6-(4-бензил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P55, 9,0 мг, 0,019 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 2,8 мг, 0,070 ммоль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого додавали метилйодид (0,021 мл, 0,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (4,0 мг, 0,0083 ммоль, 43% вихід). МС (apci) m/z = 482,25 (M+H).

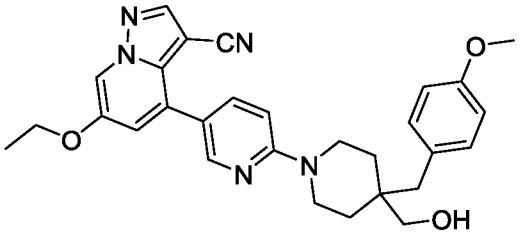
[002217] Приклад 338



[002218] 2-((4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)метокси)-N N-диметилацетамід

[002219] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 337, замінюючи метилйодид на 2-хлоро-N,N-диметилацетамід. МС (apci) m/z = 553,2 (M+H).

[002220] Приклад 339



[002221] 6-етокси-4(6-(4-(гідроксиметил)-4-(4-метоксибензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002222] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-форміл-4-(4-метоксибензил)піперидин-1-карбоксилату. У герметично закриту трьохгорлу колбу, через яку пропускали N_2, додавали трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилат (201,8 мг, 0,9462 ммоль) в ТГФ (2 мл). Суміш охолоджували до -78 °С і перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин, при цьому по краплях додавали біс(триметилсиліл)амід літію (3 мл, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 40 хв, потім нагрівали до кімнатної температури. Через 16 годин додавали 1-(бромометил)-4-метоксибензол (0,3 мл, 2,058 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 24 години при кімнатній температурі. У реакцію вливали воду, екстрагували в EtOAc, і органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 315 мг, 0,946 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 234,2 (M+H-Boc).

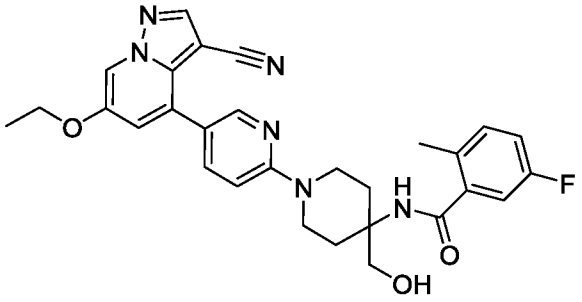
[002223] Стадія 2: Отримання 4-(4-метоксибензил)піперидин-4-карбальдегід. До розчину трет-бутил-4-форміл-4-(4-метоксибензил)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 315 мг, 0,946 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли в ДХМ і 10% NH_4OH в МеОН і перемішували протягом 15 хвилин. Суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 220,8 мг, 0,9462 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 234,2 (M+H).

[002224] Стадія 3: Отримання 6-етокси-4(6-(4-форміл-4-(4-метоксибензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 40,3 мг, 0,143 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) додавали 4-(4-метоксибензил)піперидин-4-карбальдегід (66,6 мг, 0,286 ммоль) і карбонат цезію (465 мг, 1,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід 70,8 мг, 0,143 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[002225] Стадія 4: Отримання 6-етокси-4(6-(4-(гідроксиметил)-4-(4-метоксибензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. МеОН (0,5 мл) додавали до 6-етокси-4(6-(4-форміл-4-(4-метоксибензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (передбачуваний 70,8 мг, 0,143 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі 10 хвилин, при цьому додавали боргідрид натрію (103,5 мг, 2,736

ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 години, потім вливали в воду і 2 М HCl. pH суміші доводили до 12 за допомогою 2 М NaOH, і суміш екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (0-70% ACN у воді з 0,1% ТФК). Фракції, що містять бажаний продукт, нейтралізували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,1 мг, 0,00221 ммоль, 1,57% вихід за чотири стадії). МС (apci) m/z = 498,3 (M+H).

[002226] Приклад 340

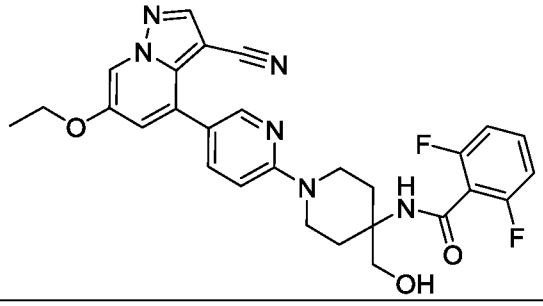
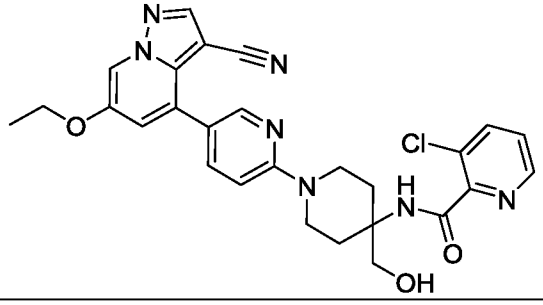


[002227] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

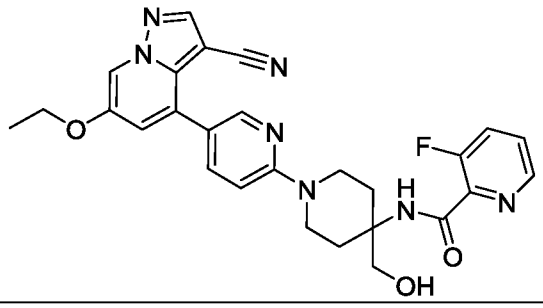
[002228] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P56, 30 мг, 0,0764 ммоль) в ДХМ (0,005 мл) додавали 5-флуоро-2-метилбензенову кислоту (11,8 мг, 0,0764 ммоль), DIEA (13,4 мкл, 0,0764 ммоль) і HATU (29,1 мг, 0,0764 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім очищали препаративною ВЕРХ C18, елюючи градієнтом 5-95% ацетонітрил/вода + 0,1% ТФК, потім хроматографією на силікагелі, елюючи (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 0-10% MeOH в EtOAc як градієнт елюента) з наступним розтиранням ДХМ/MTBE 1:3 з отриманням вказаної в заголовку сполуки (23,8 мг, 0,045 ммоль, 59% вихід). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[002229] Сполуки з таблиці SS були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 340, замінюючи 5-флуоро-2-метилбензенову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

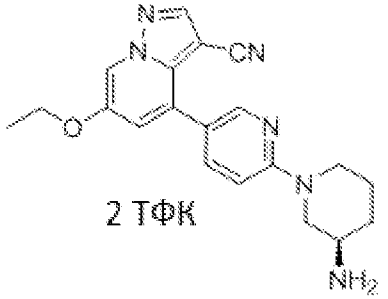
Таблиця SS

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
341		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)-2,6-дифлуоробензамід	533,20 (M+H)
342		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)піколінамід	532,20 (M+)

Таблиця SS

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
343		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-іл)-3-флуоропіколінамід	516,20 (M+H)

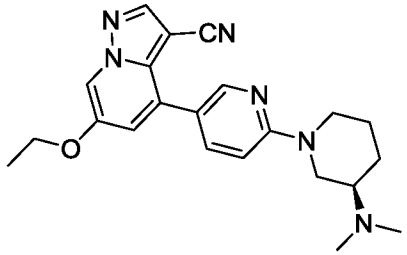
[002230] Приклад 344



[002231] Біс(2,2,2-трифлуороацетат) (R)-4-(6-(3-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002232] У розчин трет-бутил(R)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату (інтермедіат P57, 30 мг, 0,0649 ммоль) в ДХМ (0,1 мл) додавали ТФК (0,124 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаного в заголовку продукту (12 мг, вихід 31%). МС (apci) m/z = 363,2 (M+H).

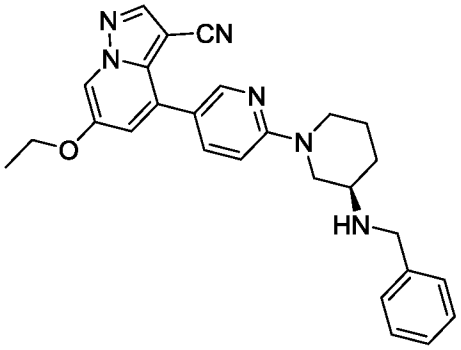
[002233] Приклад 345



[002234] (R)-4-(6-(3-(диметиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002235] У розчин трет-бутил(R)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату (інтермедіат P57, 30 мг, 0,0649 ммоль) в мурашиній кислоті (0,489 мл) додавали формальдегід (0,195 мл, 2,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (10-90% ACN у воді з 0,1% мурашиної кислоти як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК (2,0 мг, 0,00512 ммоль, вихід 7,90%). МС (apci) m/z = 391,25 (M+H).

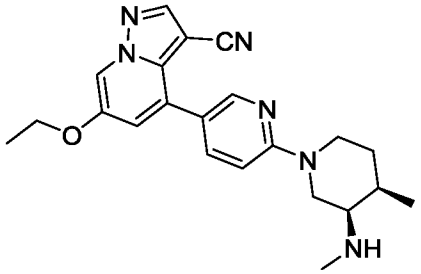
[002236] Приклад 346



[002237] (R)-4-(6-(3-(бензиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002238] До розчину (R)-4-(6-(3-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 344, 10 мг, 0,0276 ммоль) в DMA (0,4 мл) додавали TEA (0,0115 мл, 0,0828 ммоль) і (бромометил)бензол (0,003 мл, 0,028 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в насичений $NH4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (3,9 мг, вихід 31%). МС (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[002239] Приклад 347

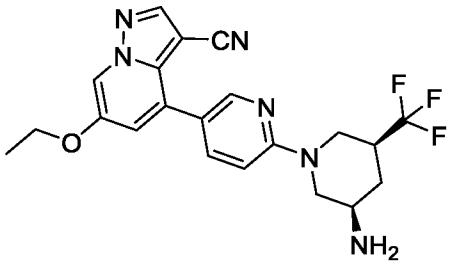


[002240] 6-етокси-4(6-((3R,4R)-4-метил-3-(метиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002241] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-3-іл)(метил)карбамату. До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 60 мг, 0,213 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) додавали карбонат калію (147 мг, 1,06 ммоль) і трет-бутилметил((3R,4R)-4-метилпіперидин-3-іл)карбамат (146 мг, 0,638 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш вливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (72,5 мг, 0,148 ммоль, вихід 69,5%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 491,3 (M+H).

[002242] Стадія 2: Отримання 6-етокси-4(6-((3R,4R)-4-метил-3-(метиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-3-іл)(метил)карбамату (0,020 г, 0,0408 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) додавали 5 М HCl в ІПС (0,204 мл, 1,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, після чого її виливали у воду і доводили до pH 10 додаванням 2 М $NaOH_{(водн.)}$. Розчин екстрагували ДХМ і об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0145 г, 0,0371 ммоль, вихід 91,1%). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

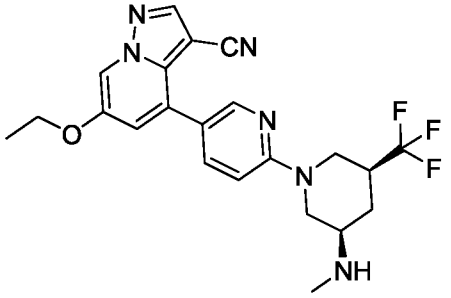
[002243] Приклад 348



[002244] 4-(6-((3R,5S)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002245] У розчин трет-бутил((3R,5S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-5-(трифлуорометилпіперидин-3-іл)карбамат (інтермедіат P62, 0,020 г, 0,038 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) додавали 5 М HCl в ІПС (0,19 мл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 6 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-30% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0073 г, 0,017 ммоль, 45% вихід). МС (apci) m/z = 431,2 (M+H).

[002246] Приклад 349

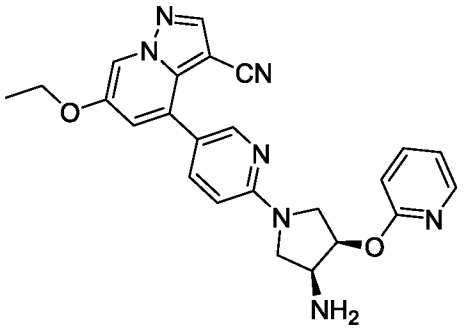


[002247] 6-етокси-4(6-((3R,5S)-3-(метиламіно)-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002248] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3R,5S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл)(метил)карбамату. Розчин трет-бутил-((3R,5S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл)карбамату (інтермедіат P62, 0,020 г, 0,038 ммоль) в DMA (0,5 мл) охолоджували до 0 °C, потім додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 0,0090 г, 0,11 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 20 хвилин, при цьому додавали йодометан (0,016 г, 0,11 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі додаткових 24 години. Реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,010 мг, 0,018 ммоль, вихід 49%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 545,25 (M+H).

[002249] Стадія 2: Отримання 6-етокси-4(6-((3R,5S)-3-(метиламіно)-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутилу((3R,5S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл)(метил)карбамату (0,010 г, 0,018 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) додавали 5 М HCl в ІПС (0,2 мл, 0,018 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 6 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-30% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0045 г, 0,010 ммоль, 55% вихід). МС (apci) m/z = 445,2 (M+H).

[002250] Приклад 350

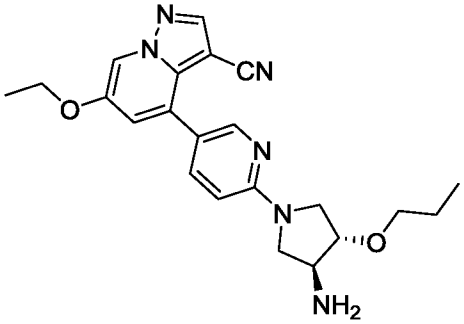


[002251] 4-(6-((3S,4R)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин 3-карбонітрил

[002252] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3S,4R)-3-азидо-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P58, 0,050 г, 0,128 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) додавали піридин-2-ол (0,0244 г, 0,256 ммоль) і трифенілфосфін (0,0672 г, 0,256 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном, додавали диізопропіл(E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0350 мл, 0,256 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,014 мг, 0,0299 ммоль, вихід 23,4%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 468,1 (M+H).

[002253] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S,4R)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3S,4R)-3-азидо-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (0,013 г, 0,028 ммоль) в суміші MeOH/EtOAc 1:1 (2 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,33 мг, 0,0028 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7 мг, вихід 56%). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002254] Приклад 351



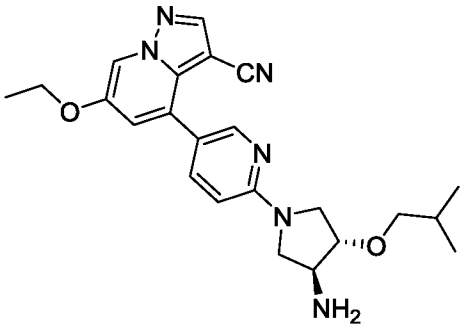
[002255] 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002256] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P58, 0,027 г, 0,069 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали карбонат калію (0,029 г, 0,21 ммоль) і 1-йодопропан (0,021 мл, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 48 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш вливали в воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 0,030 мг, 0,069 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 433,2 (M+H).

[002257] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил. До розчину 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-

пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (0,022 г, 0,051 ммоль) в EtOAc (5 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,012 г, 0,010 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,0026 мг, 0,0064 ммоль, вихід 13% за дві стадії). МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[002258] Приклад 352

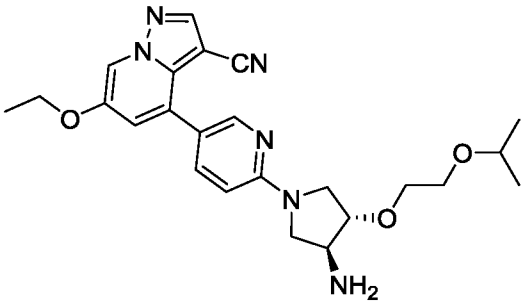


[002259] 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002260] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P58, 0,027 г, 0,069 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали карбонат калію (0,029 г, 0,21 ммоль) і 1-бромо-2-метилпропан (0,024 мл, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 120 годин. Реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 0,031 мг, 0,069 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 447,1 (M+H).

[002261] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (0,015 г, 0,034 ммоль) в EtOAc (5 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,012 г, 0,010 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,0033 мг, 0,0078 ммоль, вихід 23% за дві стадії). МС (apci) m/z = 421,25 (M+H).

[002262] Приклад 353



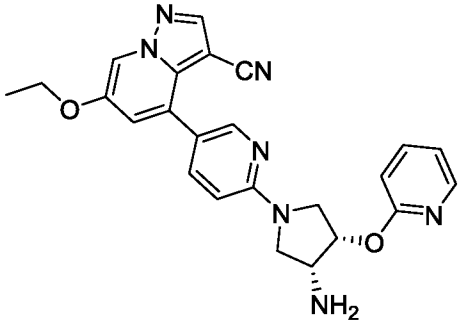
[002263] 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002264] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P58, 0,040 г, 0,10 ммоль) в DMA (0,7 мл) додавали карбонат цезію (0,17 г, 0,51 ммоль) і 2-(2-брометокси)пропан (0,086 г, 0,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 96 годин. Реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану

як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 0,048 мг, 0,10 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2.

[002265] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (0,048 г, 0,010 ммоль) в EtOAc (2 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,010 г, 0,010 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (8 мг, 0,017 ммоль, вихід 16% за дві стадії). МС (apci) m/z = 452,3 (M+H).

[002266] Приклад 354

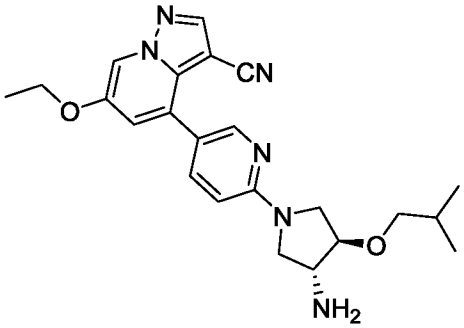


[002267] 4-(6-((3R,4S)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002268] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3R,4S)-3-азидо-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P59, 0,050 г, 0,128 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) додавали піридин-2-ол (0,0244 г, 0,256 ммоль) і трифенілфосфін (0,0672 г, 0,256 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном, додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0350 мл, 0,256 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,025 мг, 0,0535 ммоль, вихід 41,8%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 468,1 (M+H).

[002269] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4S)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4S)-3-азидо-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (0,022 г, 0,0471 ммоль) в суміші MeOH/EtOAc 1:1 (2 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,56 мг, 0,0047 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли вакуумним фільтруванням, а фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (13 мг, 0,0297 ммоль, вихід 0,0297%). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002270] Приклад 355



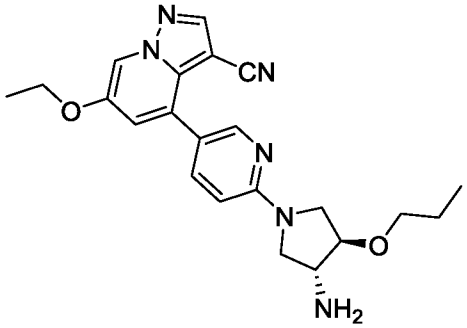
[002271] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002272] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-

6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P59, 0,025 г, 0,064 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали карбонат калію (0,027 г, 0,19 ммоль) і 1-бромо-2-метилпропан (0,022 мл, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 120 годин. Реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 0,029 мг, 0,064 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 447,2 (M+H).

[002273] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-ізобутоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (0,014 г, 0,032 ммоль) в EtOAc (5 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,012 г, 0,010 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1 мг, 0,0024 ммоль, вихід 7,3% за дві стадії). МС (apci) m/z = 421,3 (M+H).

[002274] Приклад 356

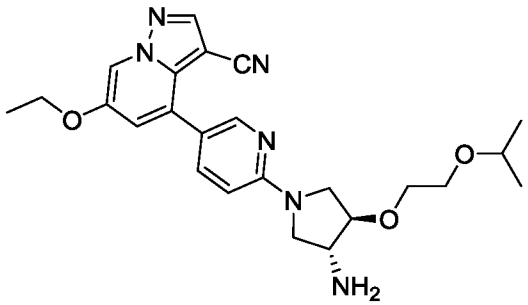


[002275] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002276] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P59, 0,025 г, 0,064 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали карбонат калію (0,027 г, 0,19 ммоль) і 1-йодопропан (0,019 мл, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 48 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш вливали в воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 0,028 мг, 0,064 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 433,2 (M+H).

[002277] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-пропоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (0,017 г, 0,039 ммоль) в EtOAc (5 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,0093 г, 0,0079 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли вакуумним фільтруванням, а фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,0026 мг, 0,0064 ммоль, вихід 16% за дві стадії). МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[002278] Приклад 357

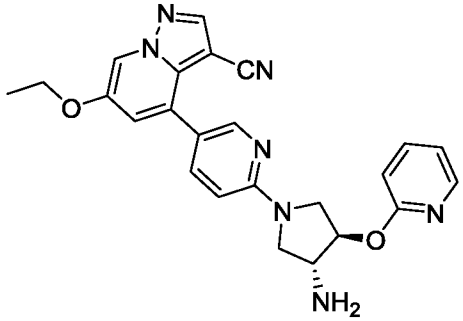


[002279] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002280] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P59, 0,025 г, 0,064 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали карбонат цезію (0,10 г, 0,32 ммоль) і 2-(2-бромоетокси)пропан (0,053 г, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 96 годин. Реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,031 г, 0,064 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2.

[002281] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-(2-ізопропоксиетокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (0,031 г, 0,064 ммоль) в EtOAc (2 мл) додавали 10% паладій на вуглеці (0,010 г, 0,010 ммоль). Реакційну суміш продували H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,0043 мг, 0,0095 ммоль, вихід 15% за дві стадії). МС (apci) m/z = 452,3 (M+H).

[002282] Приклад 358



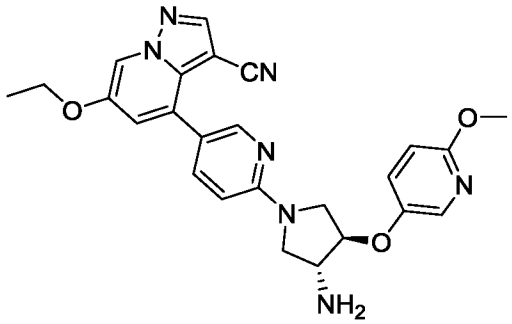
[002283] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин- 3-карбонітрил

[002284] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P60, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) додавали піридин-2-ол (0,0123 г, 0,129 ммоль) і трифенілфосфін (0, 0339 г, 0,129 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і додавали диізопропіл(E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,035 г, 0,0646 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2.

[002285] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. Розчин трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин)-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату (0,035 г, 0,0646 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (2 мл) і

перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0073 г, 0,0165 ммоль, 25,6% вихід за дві стадії). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002286] Приклад 359

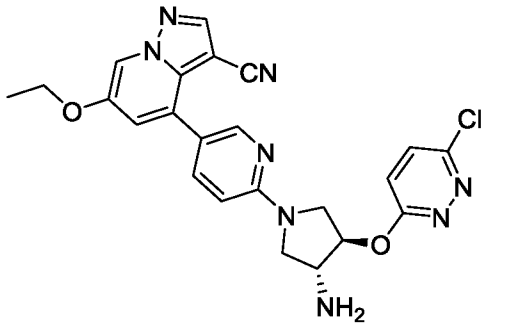


[002287] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002288] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P60, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) додавали 5-метоксипіридин-2-ол (0,0162 г, 0,129 ммоль) і трифенілфосфін (0,0339 г, 0,129) ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і додавали диізопропіл(E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,037 г, 0,0646 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2.

[002289] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин)-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату (0,037 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0065 г, 0,0138 ммоль, 21,3% вихід за дві стадії). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002290] Приклад 360



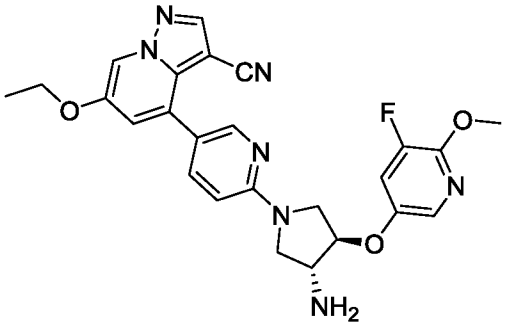
[002291] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002292] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3R,4R)-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a])піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл) карбамату. До розчину трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P60, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) додавали 6-хлоропіридазин-3-ол (0,0169 г, 0,129 ммоль) і трифенілфосфін (0,0339 г,

0,129 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,031 г, 0,0646 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2.

[002293] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3R,4R)-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату (0,031 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,013 г, 0,0273 ммоль, 42, 2% вихід за дві стадії). МС (apci) m/z = 477,1 (M+H).

[002294] Приклад 361

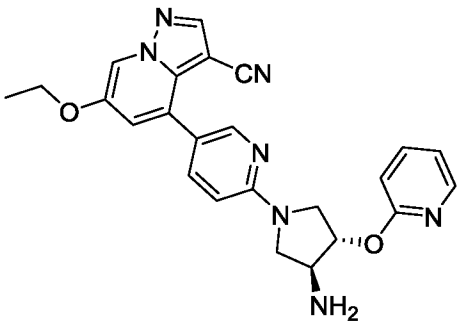


[002295] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002296] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P60, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) додавали 5-флуоро-6-метоксипіридин-3-ол (0,0185 г, 0,129 ммоль) і трифенілфосфін (0,0339 г, 0,129 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,038 г, 0,0646 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2.

[002297] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((5-флуоро-6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-3-іл)карбамату (0,038 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі в протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0014 г, 0,00286 ммоль, 4,43% вихід за дві стадії). МС (apci) m/z = 490,2 (M+H).

[002298] Приклад 362

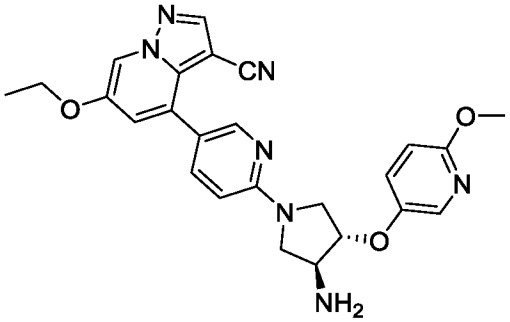


[002299] 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002300] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P61, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) додавали піридин-2-ол (0,0123 г, 0,129 ммоль) і трифенілфосфін (0,0339 г, 0,129 ммоль), реакційну суміш продували аргоном і додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,035 г, 0,0646 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 542,3 (M+H).

[002301] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин)-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату (0,035 г, 0,0646 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0101 г, 0,0229 ммоль, 35,4% вихід за дві стадії). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002302] Приклад 363

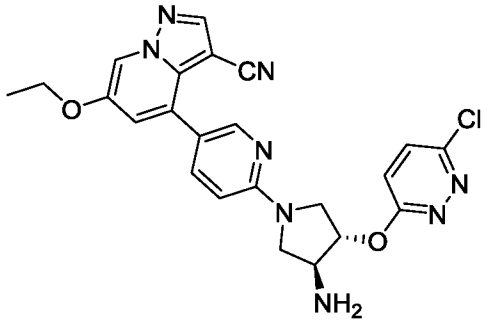


[002303] 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002304] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P61, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) додавали 5-метоксипіридин-2-ол (0,0162 г, 0,129 ммоль) і трифенілфосфін (0,0339 г, 0,129) ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,037 г, 0,0646 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 572,3 (M+H).

[002305] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин)-2-ілокси)піролідин-3-іл)карбамату (0,037 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0112 г, 0,0238 ммоль, 36,8% вихід за дві стадії). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002306] Приклад 364

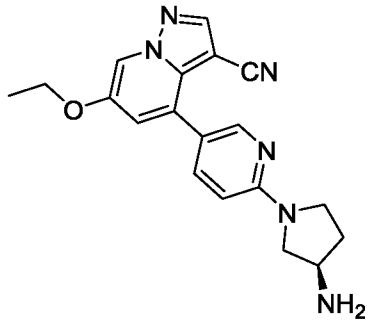


[002307] 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002308] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3S,4S)-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a])піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P61, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в суміші ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) додавали 6-хлоропіридазин-3-ол (0,0169 г, 0,129 ммоль) і трифенілфосфін (0,0339 г, 0,129) ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і додавали диізопропіл (E)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,031 г, 0,0646 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 577,2 (M+H).

[002309] Стадія 2: Отримання 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил ((3S,4S)-4-((6-хлоропіридазин-3-іл)окси)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату (0,031 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) додавали 6 М HCl в ІПС (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,0096 г, 0,0201 ммоль, 31,2% вихід за дві стадії). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[002310] Приклад 365



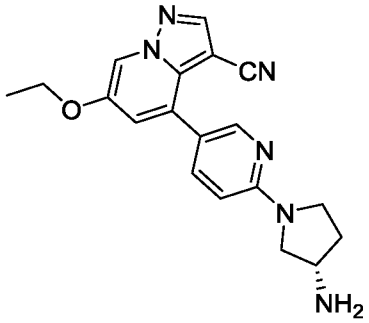
[002311] (R)-4-(6-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002312] Стадія 1: Отримання трет-бутил(R)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-

іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 0,025 г, 0,0886 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,0771 мл, 0,443 ммоль) і трет-бутил(R)-піролідин-3-ілкарбамат (0,0330 г, 0,177 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш вливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,040 г, 0,0886 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002313] Стадія 2: Отримання (R)-4-(6-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил(R)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату (0,040 г, 0,0886 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали 5 М HCl в ІПС (1,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли в ДХМ. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0227 г, 0,0652 ммоль, вихід 73,6% за дві стадії). МС (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[002314] Приклад 366

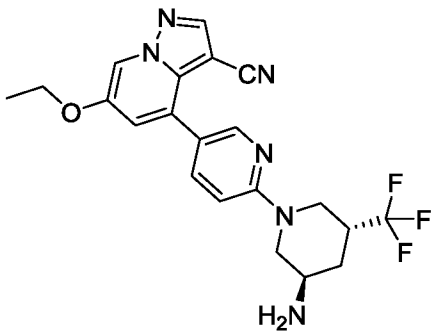


[002315] (S)-4-(6-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002316] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату. До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 0,025 г, 0,0886 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,0771 мл, 0,443 ммоль) і трет-бутил(S)-піролідин-3-ілкарбамат (0,0396 г, 0,213 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш вливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід 0,040 г, 0,0886 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002317] Стадія 2: Отримання (S)-4-(6-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил(S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату (0,040 г, 0,0886 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали 5 М HCl в ІПС (1,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли в ДХМ. Додавали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0236 г, 0,0677 ммоль, вихід 63,7% за дві стадії). МС (apci) m/z = 349,1 (M+H).

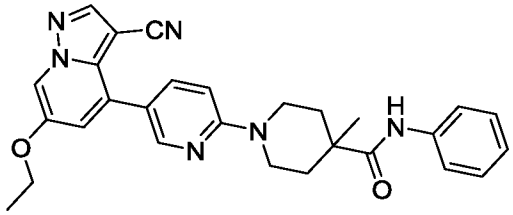
[002318] Приклад 367



[002319] 4-(6-((3R,5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002320] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 0,050 г, 0,18 ммоль) в ДМСО (0,35 мл) додавали карбонат цезію (0,23 г, 0,71 ммоль) і трет-бутил((3R,5R)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл)карбамат (0,052 г, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 105 °С протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш вливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента) з наступним очищенням препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фінальні фракції продукту промивали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0085 г, 0,020 ммоль, вихід 11%). МС (apci) m/z = 431,2 (M+H).

[002321] Приклад 368



[002322] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-фенілпіперидин-4-карбоксамід

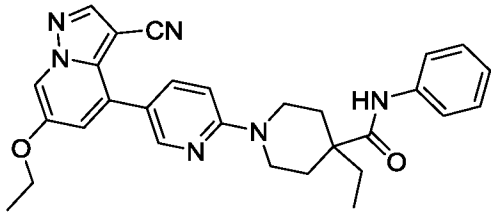
[002323] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-метил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату. У розчин 1-Boc-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду (717,3 мг, 2,948 ммоль) і HATU (+1345 мг, 3,538 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали DIEA (1,027 мл, 5,896 ммоль) і анілін (0,2585 мл, 3,243 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-70% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (передбачуваний теоретичний вихід, 938,6 мг, 2,948 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 219,2 (M+H-Boc).

[002324] Стадія 2: Отримання 4-метил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду. У розчин трет-бутил-4-метил-4-(фенілкарбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (938,6 мг, 2,948 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл, 26 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі в протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (240,9 мг, вихід 37% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 219,2 (M+H).

[002325] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-фенілпіперидин-4-карбоксаміду. До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 0,030 г, 0,108 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (0,073 мл, 0,538 ммоль) і 4-метил-N-фенілпіперидин-4-карбоксамід (0,0705 г, 0,323 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 20 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента).

Фракції, що містять бажаний продукт, промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,0227 г, 0,0472 ммоль, вихід 44%). МС (apci) m/z = 481,2 (M+H).

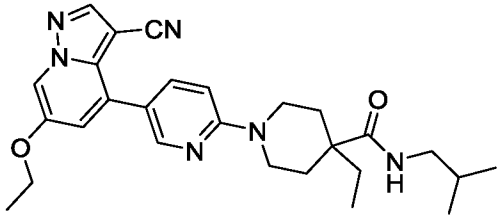
[002326] Приклад 369



[002327] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксамід

[002328] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 20,8 мг, 0,0737 ммоль) в DMA (0,3 мл) додавали TEA (0,0502 мл, 0,368 ммоль) і 4-етил-N-фенілпіперидин-4-карбоксамід (інтермедіат R15, 51,4 мг, 0,221 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (36,4 мг, 0,0166 ммоль, вихід 22,5%). МС (apci) m/z = 495,3 (M+H).

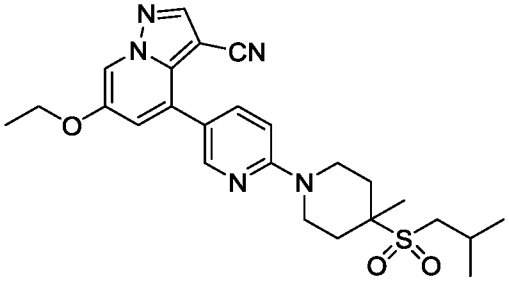
[002329] Приклад 370



[002330] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-етил-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002331] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 21,4 мг, 0,0758 ммоль) в DMA (0,25 мл) додавали TEA (0,0517 мл, 0,379 ммоль) і 4-етил-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід (інтермедіат R16, 48,3 мг, 0,227 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 14 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-30% MeOH [+ 2% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (25,6 мг, 0,0539 ммоль, вихід 71,1%). МС (apci) m/z = 475,3 (M+H).

[002332] Приклад 371



[002333] 6-етокси-4(6-(4-(ізобутилсульфоніл)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002334] Стадія 1: Отримання 6-бензил-1-окса-6-азаспіро[2,5]октану. У розчин гідриду натрію (60% мас./мас., 4,07 г, 102 ммоль) в ДМСО (200 мл) порціями додавали йодид тртметилсульфоксонію (22,4 г, 102 ммоль) при кімнатній температурі протягом 30 хв. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім додавали 1-бензил-4-піперідон (14,0 мл, 78,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc [+ 2% TEA] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6,5 г, 32,0 ммоль, вихід 40,9%) з достатньою чистотою для стадії 2.

[002335] Стадія 2: Отримання 6-бензил-1-тіа-6-азаспіро[2,5]октану. До розчину 6-бензил-1-окса-6-азаспіро[2,5]октану (6,50 г, 32,0 ммоль) в MeOH (130 мл) додавали тіосечовину (2,68 г, 35,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-75% EtOAc [+ 2% TEA] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (4,84 г, 22,1 ммоль, вихід 69%) з достатньою чистотою для стадії 3.

[002336] Стадія 3: Отримання 1-бензил-4-метилпіперидин-4-тіолу. Через розчин 6-бензил-1-тіа-6-азаспіро[2,5]октану (4,84 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (110 мл) продували N_2 і охолоджували до 0 °C. До цього розчину додавали літійалюмінійгідрид (33,1 мл, 33,1 ммоль) і суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. У реакційну суміш по краплях додавали додаткову кількість води і 1 М NaOH. Реакційну суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти промивали водою, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,22 г, 10,0 ммоль, вихід 45,5%) достатньої чистоти для стадії 4.

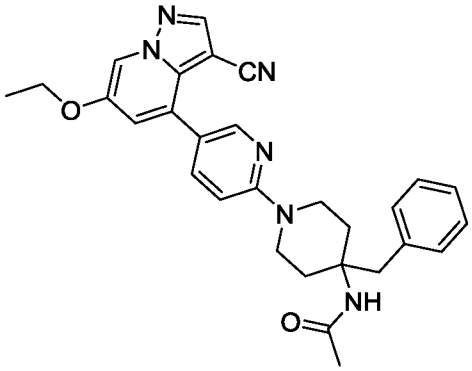
[002337] Стадія 4: Отримання 1-бензил-4-(ізобутилтіо)-4-метилпіперидину. У розчин 1-бензил-4-метилпіперидин-4-тіолу (1,36 г, 6,144 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали карбонат калію (2,547 г, 18,43 ммоль) і 1-бромо-2-метилпропан (0,8017 мл, 7,373 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5-95% EtOAc [+ 2% TEA] в ДХМ як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і випаровували при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (281,3 мг, 1,014 ммоль, вихід 16,5% на двох стадіях) з достатньою чистотою для стадії 5.

[002338] Стадія 5. Отримання 1-бензил-4-(ізобутилсульфоніл)-4-метилпіперидину. У розчин 1-бензил-4-(ізобутилтіо)-4-метилпіперидину (10,138 мл, 1,014 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали 3-хлоропероксибензенову кислоту (681,6 мг, 3,041 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали 10% $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (206 мг, 0,6657 ммоль, вихід 66,5% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 6.

[002339] Стадія 6. Отримання 4-(ізобутилсульфоніл)-4-метилпіперидину. У розчин 1-бензил-4-(ізобутилсульфоніл)-4-метилпіперидину (206,0 мг, 0,666 ммоль) в EtOH (6,7 мл) додавали паладій на вуглеці (5%, 70,8 мг, 0,0333 ммоль). Через реакційну суміш продували N_2, потім H_2 і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 протягом 16 годин. Тверді речовини видаляли вакуумним фільтруванням і фільтрат упарювали при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (144,6 мг, 0,659 ммоль, вихід 99%) з достатньою чистотою для стадії 7.

[002340] Стадія 7. Отримання 6-етокси-4(6-(4-(ізобутилсульфоніл)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 118,2 мг, 0,4187 ммоль) в ДМСО (4,2 мл) додавали 4-(ізобутилсульфоніл)-4-метилпіперидин (137,8 мг, 0,6281 ммоль) і DIEA (0,1459 мл, 0,8375 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (72,5 г, 0,1505 ммоль, вихід 36%). МС (apci) m/z = 482,2 (M+H).

[002341] Приклад 372

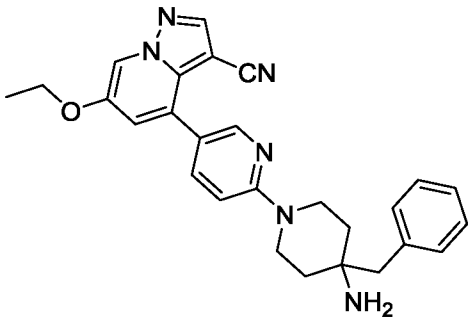


[002342] N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетамід

[002343] Стадія 1: Отримання N-(4-бензилпіперидин-4-іл)ацетаміду. Розчин 4-бензилпіперидин-4-олу (0,100 г, 0,523 ммоль) в ACN (0,5 мл) охолоджували до 0 °С, а потім по краплях додавали сірчану кислоту (98%, 0,418 мл, 7,84 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при тій самій температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали 2М NaOH до лужного середовища. Розчин екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,102 г, 0,439 ммоль, вихід 84%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 233,2 (M+H).

[002344] Стадія 2: Отримання N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетаміду. До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 0,060 г, 0,213 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали DIEA (0,184 мл, 1,06 ммоль) і N-(4-бензилпіперидин-4-іл)ацетамід (0,0988 г, 0,425 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш вливали в насичений $NH4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,072 мг, 0,146 ммоль, вихід 68,5%). МС (apci) m/z = 495,2 (M+H).

[002345] Приклад 373

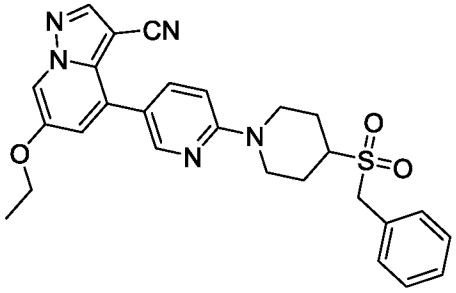


[002346] 4-(6-(4-аміно-4-бензилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002347] До розчину N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-

іл)піперидин-4-іл)ацетаміду (Приклад 372, 0,020 г, 0,040 ммоль) в суміші ТГФ/ДХМ 1:1 (0,7 мл) додавали пропан-2-олат титану (IV) (0,048 мл, 0,16 ммоль) і дифенілсілан (0,030 г, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім виливали у воду. Суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і промивали 2 М NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти пропускали через фазороздільний фільтр, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,0030 г, 0,0066 ммоль, 16% вихід). МС (apci) m/z = 453,3 (M+H).

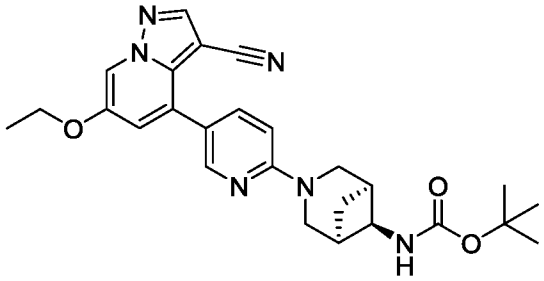
[002348] Приклад 374



[002349] 4-(6-(4-(бензилсульфоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002350] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 21,3 мг, 0,0755 ммоль) в DMA (0,35 мл) додавали TEA (0,0526 мл, 0,377 ммоль) і 4-(бензилсульфоніл)піперидин (52,4 мг, 0,219 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (13 мг, 0,0255 ммоль, вихід 34%). МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

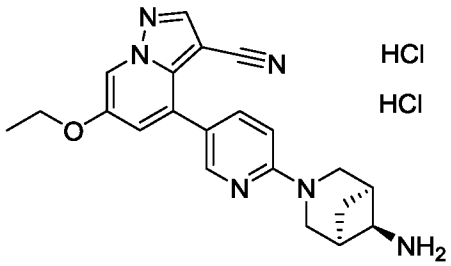
[002351] Приклад 375



[002352] трет-Бутил((1R,5S,6R)-3-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамат

[002353] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р6, 80 мг, 0,283 ммоль) в ДМСО (0,567 мл) додавали трет-бутил((1R,5S,6R)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамат (72,2 мг, 0,340 ммоль) і DIEA (0,148 мл, 0,850 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 17 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і перемішували протягом 1 години. Отриманий осад виділяли вакуумною фільтрацією і послідовно промивали на фільтрі водою і гептаном, отримуючи вказану в заголовку сполуку (130 мг, 0,266 ммоль, вихід 94%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

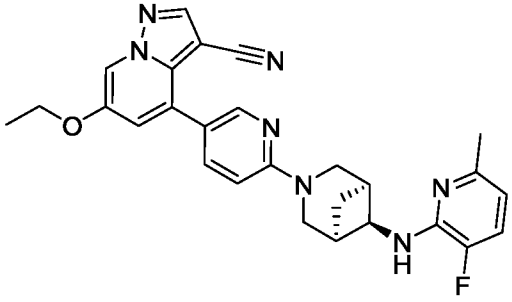
[002354] Приклад 376



[002355] Дигідрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002356] До розчину трет-бутил((1R,5S,6R)-3-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату (Приклад 375, 130 мг, 0,274 ммоль) в MeOH (0,548 мл) додавали по краплях при кімнатній температурі HCl (37% мас./мас., 0,457 мл, 5,48 ммоль). Реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суспензію фільтрували при зниженому тиску і виділену тверду речовину промивали на фільтрі MeOH і MTBE з отриманням вказаної в заголовку сполуки (114 мг, 0,252 ммоль, вихід 92%). МС (apci) m/z = 375,2 (M+H).

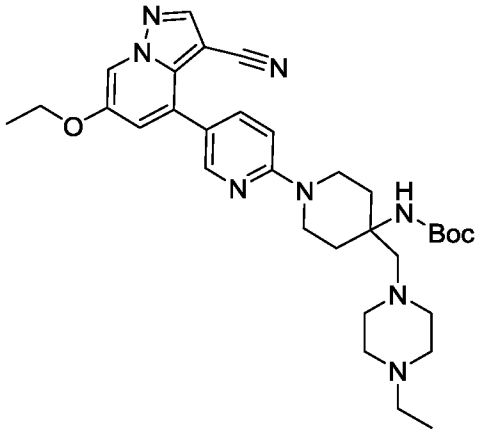
[002357] Приклад 377



[002358] 6-етокси-4(6-((1R,5S,6R)-6-((3-флуоро-6-метилпіридин-2-іл)аміно)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002359] До суміші дигідрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 376, 25 мг, 0,056 ммоль) і 2,3-дифлуоро-6-метилпіридину (11 мг, 0,084 ммоль) в ДМСО (0,112 мл) додавали DIEA (0,049 мл, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 24 годин, потім 150 °C протягом додаткових 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7,7 мг, 0,015 ммоль, 28%). МС (apci) m/z = 484,2 (M+H).

[002360] Приклад 378

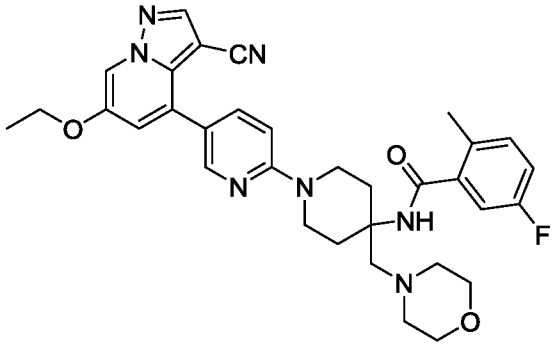


[002361] трет-Бутил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002362] До розчину трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P71, 0,225 г, 0,459 ммоль), в DCE (2,29 мл) додавали 1-етилпіперазин (0,157 г, 1,38 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,146 г, 0,688 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 16 годин. Неочищену реакційну

суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (1-10% MeOH у ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,149 мг, 0,253 ммоль, вихід 55%). МС (apci) m/z = 589,4 (M+H).

[002363] Приклад 379

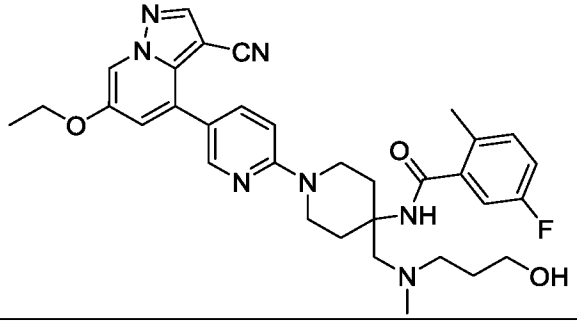
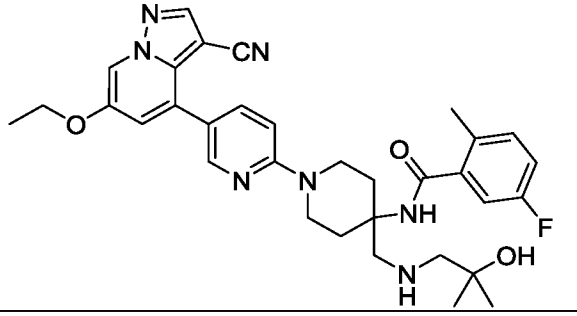


[002364] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

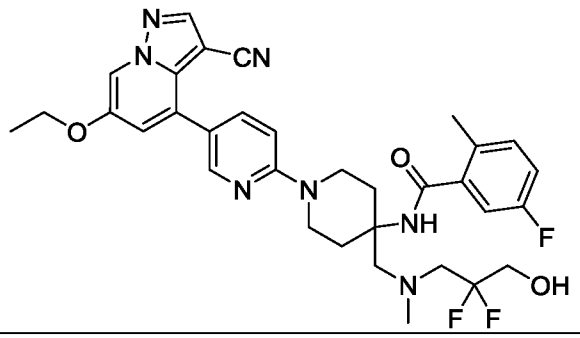
[002365] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (інтермедіат P70, 0,0196 г, 0,03722 ммоль) в DCE (0,1861 мл) додавали морфолін (0,009661 мл, 0,1117 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (0,01183 г, 0, 05583 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Неочищену реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 0-10% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,0172 г, 0,02878 ммоль, 77 % вихід). МС (apci) m/z = 598,3 (M+H).

[002366] Сполуки з таблиці TT були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 379, замінюючи морфолін на відповідний амін. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

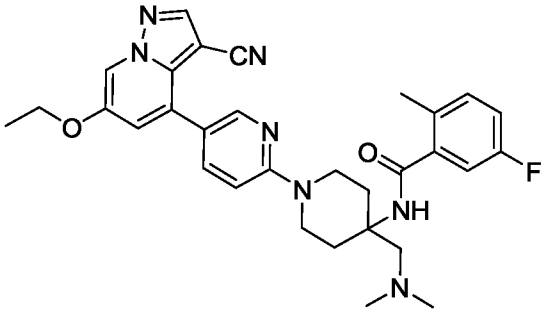
Таблиця TT

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
380		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(((3-гідроксипропіл)(метил)аміно)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	600,30 (M+H)
381		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	600,30 (M+H)

Таблиця ТТ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
382		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(((2,2-дифлуоро-3-гідроксипропіл)(метил)аміно)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	636,40 (M+H)

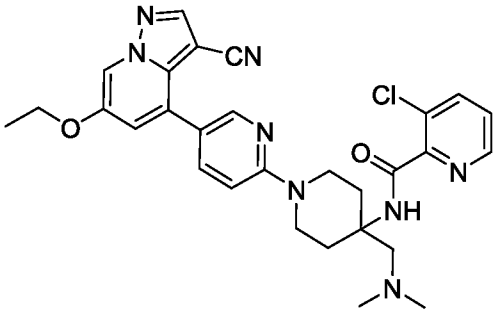
[002367] Приклад 383



[002368] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002369] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 7 мг, 0,017 ммоль) в ДМФА (0,334 мл) додавали 5-флуоро-2-метилбензенову кислоту (5,1 мг, 0,033 ммоль), HATU (13 мг, 0,033 ммоль) і DIEA (0,015 мл, 0,083 мл ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Неочищену реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 1-10% MeOH в EtOAc з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (5 мг, 0,0090 ммоль, 54% вихід). МС (apci) m/z = 556,2 (M+H).

[002370] Приклад 384

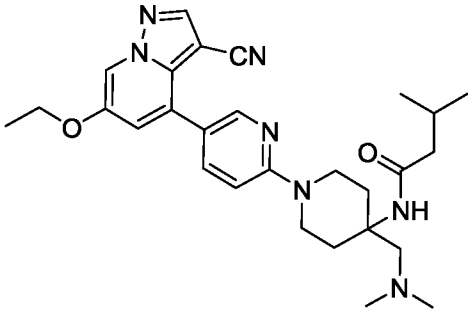


[002371] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин 4 іл)піколінамід

[002372] До суміші 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 0,050 г, 0,119 ммоль) в ДМСО (0,795 мл) додавали 3-хлоропіколінову кислоту (0,0282 г, 0,179 ммоль), потім основу Хуніга (0,0934 мл, 0,536 ммоль) і HATU (0,0906 г, 0,238 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний екстракт промивали насиченим $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при

зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0108 г, 0,0193 ммоль, вихід 16,2%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

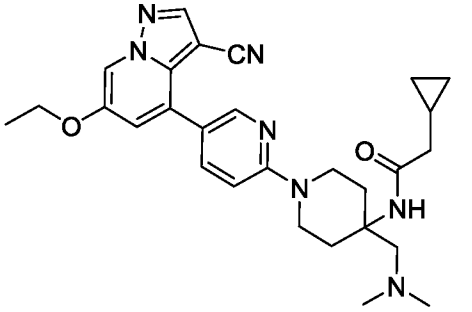
[002373] Приклад 385



[002374] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002375] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 40 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (0,953 мл) додавали ізовалерілхлорид (11 мг, 0,095 ммоль) і TEA (0,027 мл, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 3 години. Реакційну суміш розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ІПС і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (48 мг, 0.095 ммоль, вихід 100%). МС (apci) m/z = 504,3 (M+H).

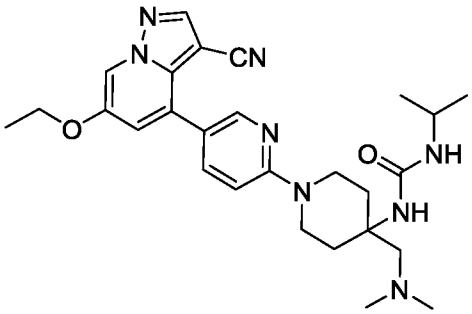
[002376] Приклад 386



[002377] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-2-циклопропілацетамід

[002378] Сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 385, замінюючи ізовалерілхлорид на 2-циклопропілацетилхлорид. РХМС m/z = 502,3 (M+H).

[002379] Приклад 387

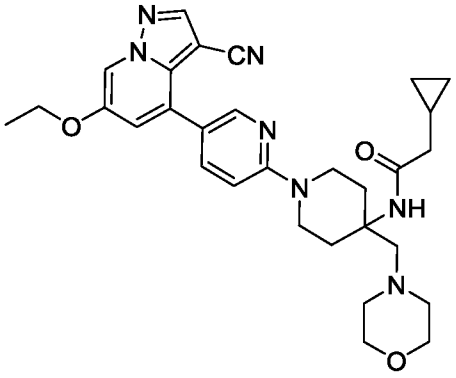


[002380] 1-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-ізопропілсечовина

[002381] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 30 мг, 0,072 ммоль) і DIEA (125 мкл, 0,715 ммоль) в DMA (1,43 мл) додавали 4-нітрофенілхлороформіат (17 мг, 0,086 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. До реакційної суміші додавали пропан-2-амін (31 мкл, 0,358 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за

допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4 мг, вихід 11%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

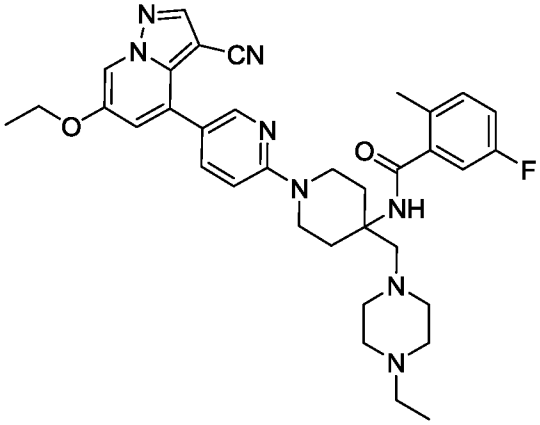
[002382] Приклад 388



[002383] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-2-циклопропілацетамід

[002384] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P73, 30 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (0,650 мл) додавали TEA (0,018 мл, 0,13 ммоль) і циклопропілацетилхлорид (9,2 мг, 0,078 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ІПС і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (35 мг, 0.064 ммоль, вихід 99%). МС (apci) m/z = 544,3 (M+H).

[002385] Приклад 389

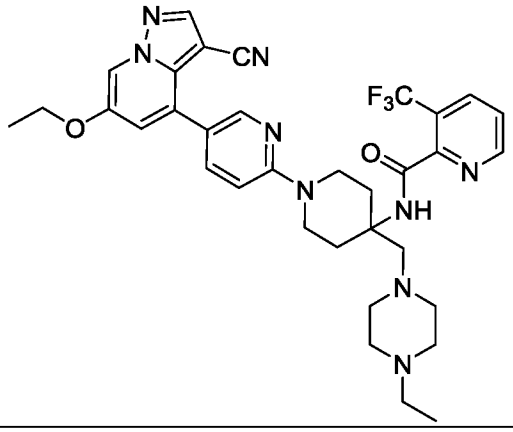


[002386] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

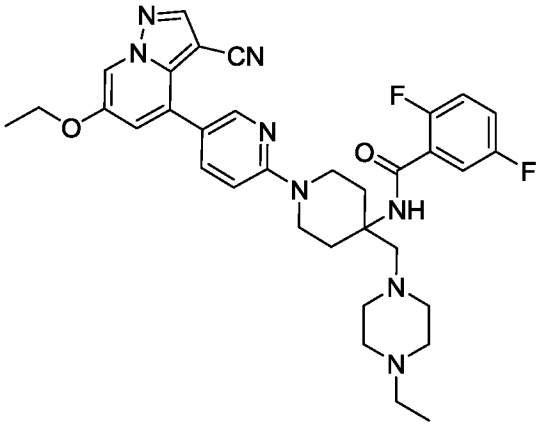
[002387] У розчин дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P74, 20 мг, 0,0356 ммоль) в ДМФА (0,356 мл) додавали 5-флуоро-2-метилбензенову кислоту (6,86 мг, 0,0445 ммоль), DIEA (0,0311 мл,0,178 ммоль) і HATU (16,9 мг, 0,0445 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Неочищену реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 1-10% MeOH в EtOAc з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7 мг, 0,0112 ммоль, вихід 31,5%). МС (apci) m/z = 625,4 (M+H).

[002388] Сполуки з таблиці UU були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 389, замінюючи 5-флуоро-2-метилбензенову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця UU

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
390		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-3-(трифлуорометил)піколінамід	662,20 (M+H)

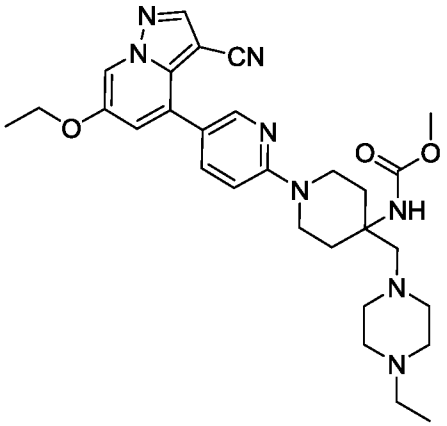
[002389] Приклад 391



[002390] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-дифлуоробензамід

[002391] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P74, 0,0238 г, 0,0606 ммоль) в ДМСО (0,606 мл) додавали DIEA (0,0530 мл, 0,303 ммоль), 2,6-дифлуоробензенову кислоту (0,0192 г, 0,121 ммоль), HATU (0,0461 г, 0,121 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Неочищену реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (1-10% MeOH у ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (29 мг, 0,023 ммоль, вихід 49,5%). МС (apci) m/z = 629,4 (M+H).

[002392] Приклад 392

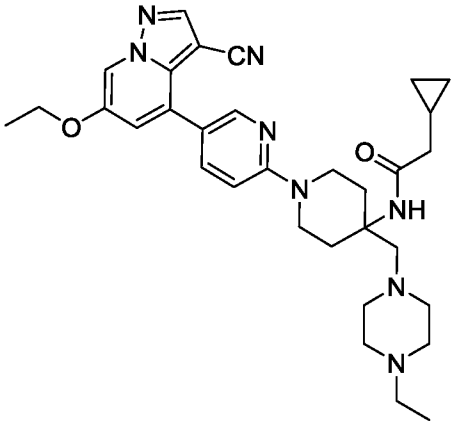


[002393] Метил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-

етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат.

[002394] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P74, 0,0238 г, 0,0606 ммоль) в ДХМ (0,48 мл) додавали DIEA (13 мкл, 0,072 ммоль), а потім метилхлороформіат (5 мкл, 0,058 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Неочищену реакційну суміш фільтрували і фільтрат безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (1-10% MeOH в ДХМ з 0,1-1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,9 мг, 7% вихід). МС (apci) m/z = 547,3 (M+H).

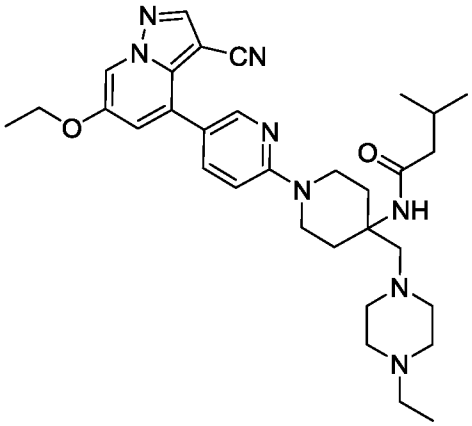
[002395] Приклад 393



[002396] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-циклопропілацетамід

[002397] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P74, 50 мг, 0,10 ммоль) в DMA (1,023 мл) додавали циклопропілацетилхлорид (15 мг, 0,12 ммоль) і TEA (0,029 мл, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ:ІПС 4:1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (45 мг, 0.079 ммоль, вихід 77%). МС (apci) m/z = 571,4 (M+H).

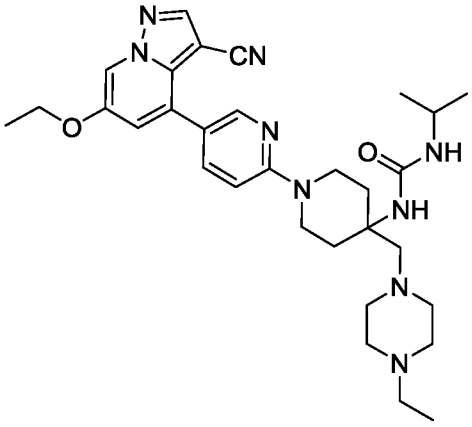
[002398] Приклад 394



[002399] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002400] Сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 393, замінюючи 2-циклопропілацетилхлорид 3-метилбутаноілхлоридом. МС (apci) m/z = 573,4 (M+H).

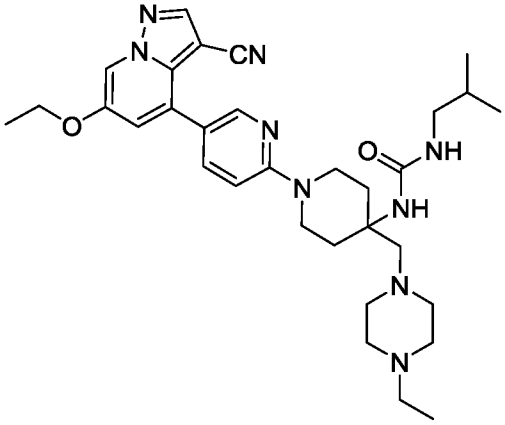
[002401] Приклад 395



[002402] 1-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-3-ізопропілсечовина

[002403] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P74, 30 мг, 0,061 ммоль) і DIEA (107 мкл, 0,614 ммоль) в DMA (1,228 мл) додавали 4-нітрофенілхлороформіат (15 мг, 0,074 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім додавали пропан-2-амін (26,3 мкл, 0,307 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год при 80 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (27 мг, вихід 77%). МС (apci) m/z = 574,4 (M+H).

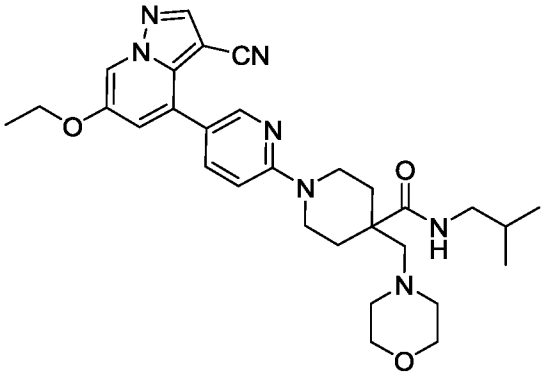
[002404] Приклад 396



[002405] 1-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-3-ізобутилсечовина

[002406] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 395, замінюючи пропан-2-амін на 2-метилпропан-1-амін. МС (apci) m/z = 588,4 (M+H).

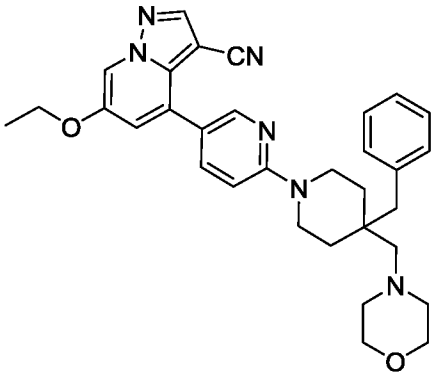
[002407] Приклад 397



[002408] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-(морфолінометил)піперидин-4-карбоксамід

[002409] До розчину 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76, 101,6 мг, 0,2141 ммоль) в ДХМ (1,0 мл), додавали морфолін (0,0942 мл, 1,070 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (226,9 мг, 1,070 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ:ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-30% MeOH [+ 2% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (71,1 мг, 0,1303 ммоль, вихід 60,86%). МС (apci) m/z = 546,4 (M+H).

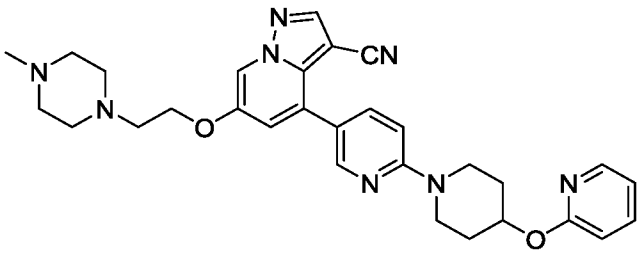
[002410] Приклад 398



[002411] 4-(6-(4-бензил-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002412] До розчину 4-(6-(4-бензил-4-формілпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P77, 10,4 мг,0,0223 ммоль) в DCE (0,75 мл) додавали морфолін (9,1 мг, 0,104 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (34,0 мг, 0,160 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 96 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента, отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,6 мг, 0,00295 ммоль, вихід 13,2%). МС (apci) m/z = 537,3 (M+H).

[002413] Приклад 399



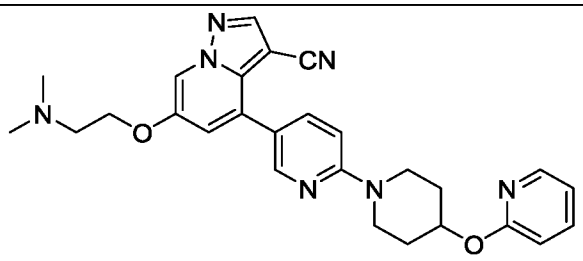
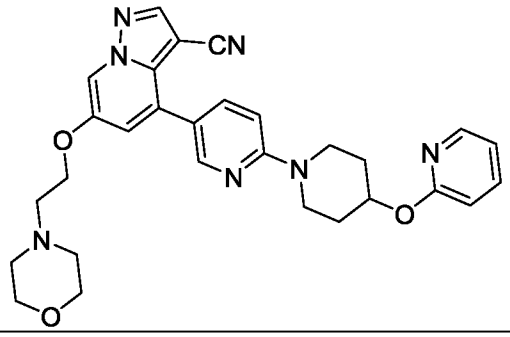
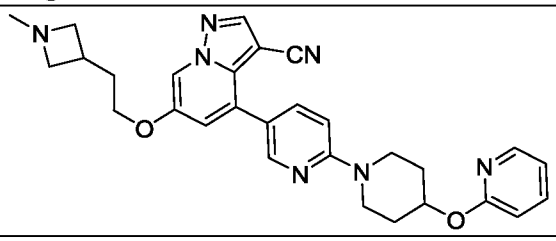
[002414] 6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-

іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

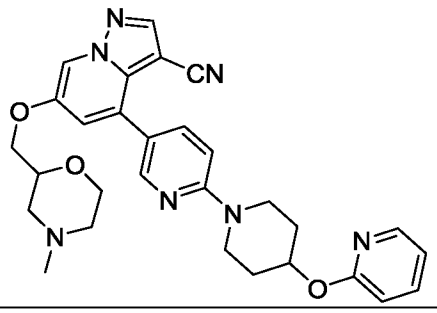
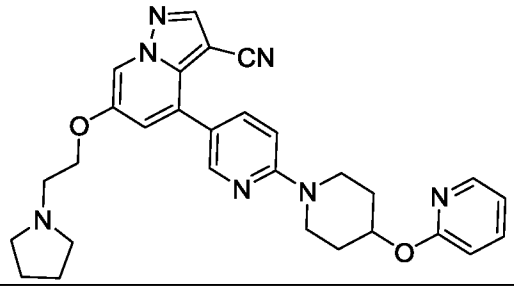
[002415] Розчин трифенілфосфіна (31,7966 мг, 0,121 ммоль) в ДХМ: ТГФ 1:1 (0,6 мл) охолоджували до 0 °С і додавали диізопропілазодікарбоксилат (0,023 мл, 0,121 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин. У реакційну суміш додавали 6-гідрокси-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат Р78, 25,0 мг, 0,0606 ммоль) в ДХМ: ТГФ 1:1 (0,6 мл) і 1-(N-гідроксиетил)-4-метилпіперазин (13,1 мг, 0,0909 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою С-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ:ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (31,5 мг, 0,0526 ммоль, вихід 86,8%). МС (apci) m/z = 539,2 (M+H).

[002416] Сполуки з таблиці VV були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 399, замінюючи 1-(N-гідроксиетил)-4-метилпіперазин відповідним спиртом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

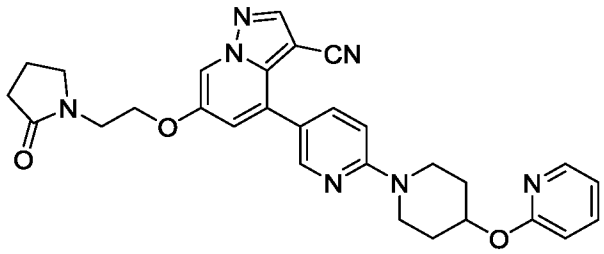
Таблиця VV

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
400		6-(2-(диметиламіно)етокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	484,20 (M+H)
401		6-(2-морфоліноетокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	526,20 (M+H)
402		6-(2-(1-метилазетидин-3-іл)етокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	510,20 (M+H)

Таблиця VV

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
403		6-((4-метилморфолін-2-іл)метокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	526,20 (M+H)
404		4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	510,30 (M+H)

[002417] Приклад 405

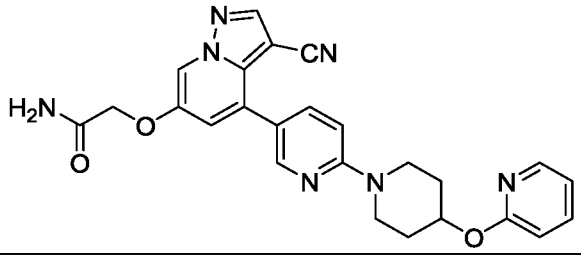
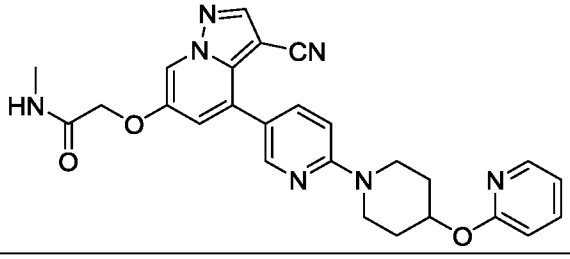
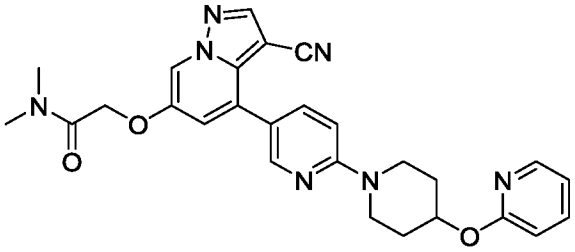


[002418] 6-(2-(2-оксопіролідин-1-іл)етокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

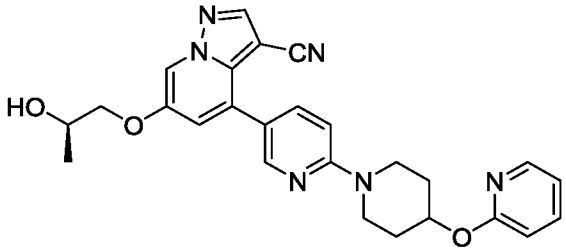
[002419] До розчину 6-гідрокси-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P78, 0,010 г, 0,0242 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) додавали 1-(2-хлороетил)піролідин-2-он (7,16 мг, 0,0485 ммоль), карбонат калію (6,7 мг, 0,0485 ммоль) і бромід натрію (3,24 мг, 0,0315 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 72 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища неочищену реакційну суміш очищали хроматографією з оберненою фазою C-18 (0-70% ACN у воді як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (8 мг, 0,0153 ммоль, вихід 63%). МС (apci) m/z = 524,2 (M+H).

[002420] Сполуки з таблиці WW були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 405, замінюючи 1-(2-хлороетил)піролідин-2-он відповідним алкілгалогенідом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця WW

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
406		2-((3-ціано-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)ацетамід	470,10 (M+H)
407		2-((3-ціано-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-N-метилацетамід	484,10 (M+H)
408		2-((3-ціано-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-N,N-диметилацетамід	498,15 (M+H)

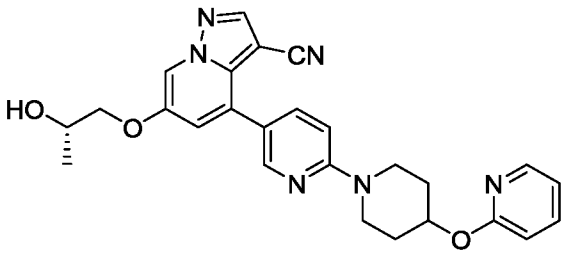
[002421] Приклад 409



[002422] (R)-6-(2-гідроксипропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002423] До розчину 6-гідрокси-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P78, 1,023 мл, 0,0512 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) додавали водний гідроксид натрію (1М, 0,0563 мл, 0,0563 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, після чого додавали R-(+)-пропіленоксид (35,8 мкл, 0,512 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,5 мг, 0,0181 ммоль, вихід 35,3%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

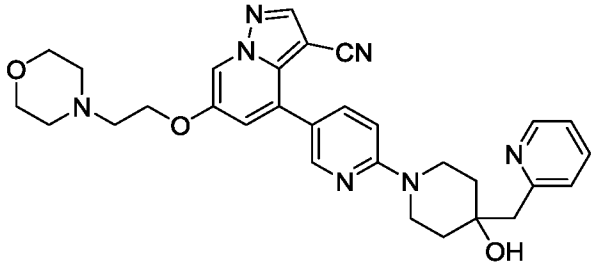
[002424] Приклад 410



[002425] (S)-6-(2-гідроксипропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002426] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 409, замінюючи R-(+)-пропіленоксид на S-(-)-пропіленоксид. МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

[002427] Приклад 411

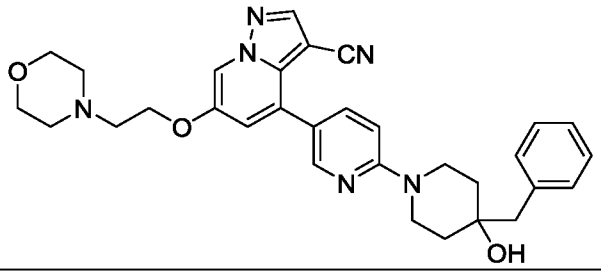


[002428] 4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

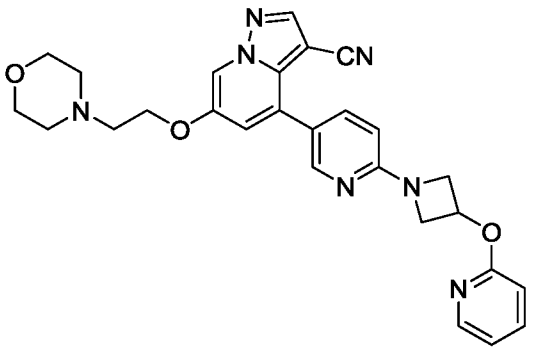
[002429] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P79, 19,7 мг, 0,05362 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали гідрохлорид 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-ол (39,3 мг, 0,1718 ммоль) і карбонат цезію (157,2 мг, 0,4826 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і послідовно промивали водою та насиченим $NH_4Cl_{(водн.)}$. Водну фракцію екстрагували ДХМ і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$. Суміш очищали хроматографією на силікагелі (0-100% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (16,9 мг, 0,02505 ммоль, вихід 46,72%). МС (apci) m/z = 540,2 (M+H).

[002430] Сполуки з таблиці XX були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 411, замінюючи гідрохлорид 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-ол на відповідний амін. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

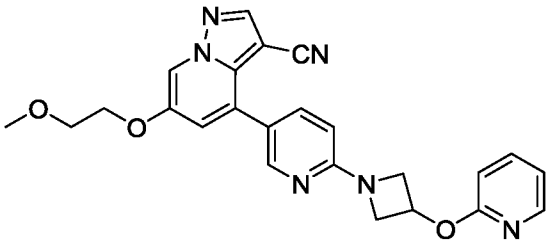
Таблиця XX

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
412		4-(6-(4-бензил-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	539,20 (M+H)

Таблиця XX

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
413		6-(2-морфоліноетокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	498,20 (M+H)

[002431] Приклад 414

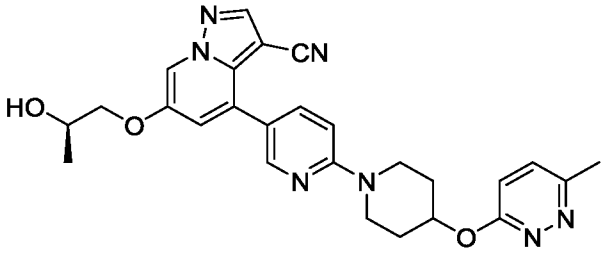


[002432] 6-(2-метоксиетокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002433] Стадія 1: Отримання 6-гідрокси-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P66, 0,250 г, 0,9834 ммоль) в DMA (2,485 мл) додавали 2-(азетидин-3- ілокси)піридин (0,452 г, 3,010 ммоль) і TEA (0,9413 мл, 6,884 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 72 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-9% MeOH у ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,1557 г, 0,4050 ммоль, вихід 41,19%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 385,1 (M+H).

[002434] Стадія 2: Отримання 6-(2-метоксиетокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину 6-гідрокси-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (0,030 г, 0,07804 ммоль) в ДМФА (0,3902 мл) додавали карбонат калію (0,02157 г, 0,1561 ммоль) і 2-бромоетилметиловий естер (0,01467 мл, 0,1561 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в насичений $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0108 г, 0,02441 ммоль, вихід 31,27 %). МС (apci) m/z = 443,2 (M+H).

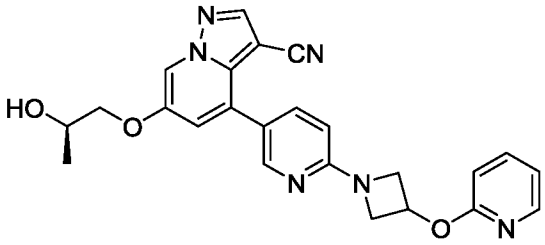
[002435] Приклад 415



[002436] (R)-6-(2-гідроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002437] До розчину (R)-4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P80, 0,020 г, 0,0640 ммоль) в DMA (0,640 мл) додавали 3-метил-6-(піперидин-4-ілокси)піридазин (0,039 г, 0,202 ммоль) і TEA (0,0613 мл, 0,448 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 48 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (11 мг, 0,022 ммоль, вихід 34%). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

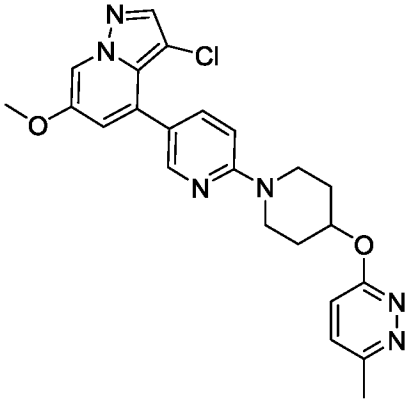
[002438] Приклад 416



[002439] (R)-6-(2-гідроксипропокси)-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002440] Сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 415, замінюючи 3-метил-6-(піперидин-4-ілокси)піридазин на 2-(азетидин-3-ілокси)піридин. МС (apci) m/z = 443,1 (M+H).

[002441] Приклад 417



[002442] 3-хлоро-6-метокси-4-(6-(4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин

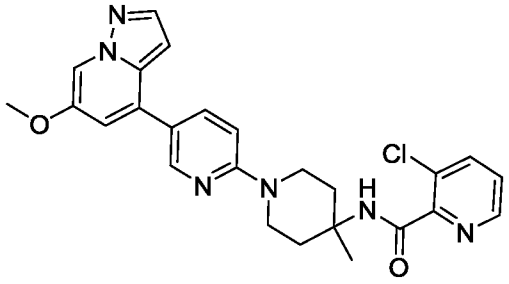
[002443] Стадія 1: Отримання 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину. До суміші 4-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (10,0 г, 44,04 ммоль) в 1,4-діоксані (88,08 мл) додавали 2-флуоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (11,79 г,52,85 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (1,018 г, 0,8808 ммоль) і водний карбонат натрію (2M, 46,24 мл, 92,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду і перемішують протягом 4 годин. Отриманий осад виділяли вакуумною фільтрацією, потім розчиняли в MTBE і перемішували додаткових 30 хвилин. Осад відокремлювали вакуумною

фільтрацією, отримуючи вказану в заголовку сполуку (4,616 г, 18,98 ммоль, вихід 43,09%) з достатнім виходом для стадії 2. МС (apci) m/z = 244,0 (M+H).

[002444] Стадія 2: Отримання 3-хлоро-4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (1,00 г, 4,11 ммоль) в ДХМ (27,4 мл) додавали NCS (0,549 г, 4,11 ммоль), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш виливали в 2 М NaOH та екстрагували 10% ІПС в ДХМ на фільтрі PS. Органічний екстракт випаровували при зниженому тиску і залишок розтирали з Et_2O. Тверда речовина відокремлювали за допомогою скляного фільтра з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,98 г, 3,53 ммоль, вихід 85,8%) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 278,0 (M+H).

[002445] Стадія 3: Отримання 3-хлоро-6-метокси-4-(6-(4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридину. До розчину 3-хлоро-4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (30 мг, 0,11 ммоль) в ДМСО (0,2 мл) додавали 3-метил-6-(піперидин-4-ілокси)піридазин (31 мг, 0,16 ммоль) і карбонат цезію (176 мг, 0,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш виливали в 2 М NaOH та екстрагували 10% ІПС в ДХМ на скляному фільтрі PS. Органічний екстракт випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (14 мг, 0,031 ммоль, 29% вихід). МС (apci) m/z = 451,2 (M+H).

[002446] Приклад 418

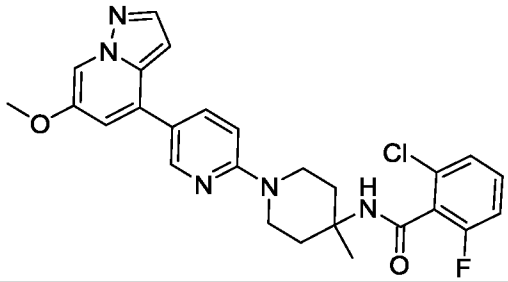
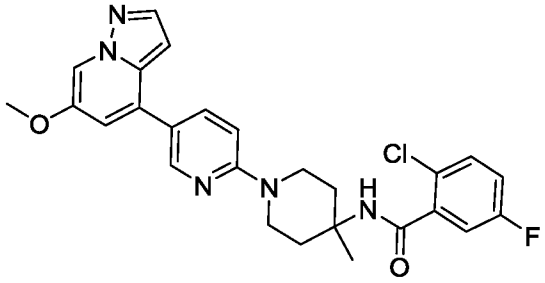


[002447] 3-хлоро-N-(1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

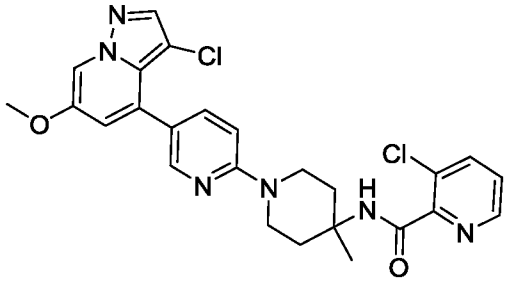
[002448] До суміші 1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну (0,057 г, 0,169 ммоль) в ДМСО (1, 13 мл) додавали 3-хлоропіколінову кислоту (0,0399 г, 0,253 ммоль), DIEA (0,132 мл, 0,760 ммоль) і HATU (0,128 г, 0,338 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли ДХМ і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0501 мг, 0,105 ммоль, вихід 62,2%). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[002449] Сполуки з таблиці YY були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 418, замінюючи 3-хлоропіколінову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця YY

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
419		2-хлоро-6-флуоро-N-(1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід	494,20 (M+H)
420		2-хлоро-5-флуоро-N-(1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід	494,20 (M+H)

[002450] Приклад 421

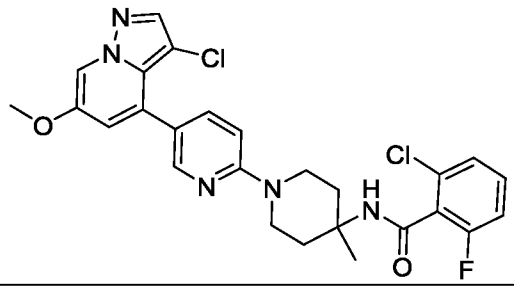
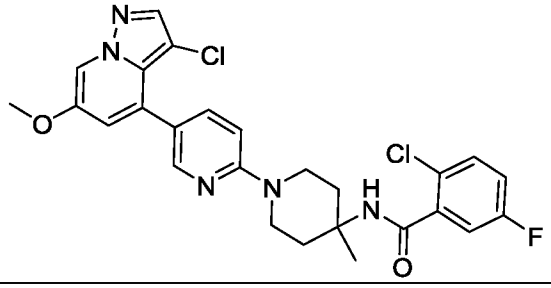


[002451] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

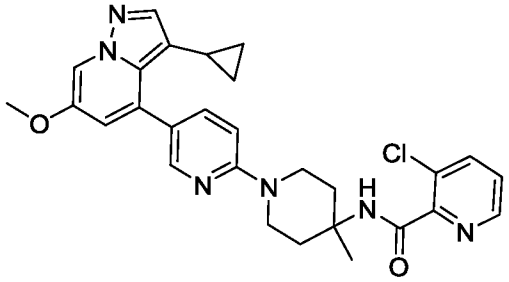
[002452] До суміші 1-(5-(3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну (0,057 г, 0,153 ммоль) в ДМСО (1,02 мл) додавали 3-хлоропіколінову кислоту (0,0362 г, 0,230 ммоль), DIEA (0,120 мл, 0,690 ммоль) і HATU (0,117 г, 0,307 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-99% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,0415 г, 0,0811 ммоль, вихід 52,9%). МС (apci) m/z = 511,2 (M +).

[002453] Сполуки з таблиці ZZ були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 421, замінюючи 3-хлоропіколінову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця ZZ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
422		2-хлоро-N-(1-(5-(3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-флуоробензамід	528,20 (M+)
423		2-хлоро-N-(1-(5-(3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід	528,20 (M+)

[002454] Приклад 424



[002455] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-циклопропіл-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002456] Стадія 1: Отримання трет-бутил(1-(5-(3-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. До розчину трет-бутил(1-(5-(6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P81 0,806 г, 1,84 ммоль) в ДХМ (12,3 мл) додавали NBS (0,328 г, 1,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,839 г, 1,62 ммоль, вихід 88%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 518,1 (M+H+1).

[002457] Стадія 2: Отримання трет-бутил(1-(5-(3-циклопропіл-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. До суміші трет-бутил(1-(5-(3-бромо-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (0,250 г, 0,484 ммоль) у двофазній суміші толуолу (2,42 мл) і води (0,4 мл) додавали циклопропілборонову кислоту (0,0832 г, 0,968 ммоль), фосфат калію (0,308 г, 1,45 ммоль), ацетат паладію (II) (0,0109 г, 0,0484 ммоль) і трициклопентилфосфін (0,0272 г, 0,0968 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,061 г, 0,128 ммоль, вихід 26%) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 478,3 (M+H).

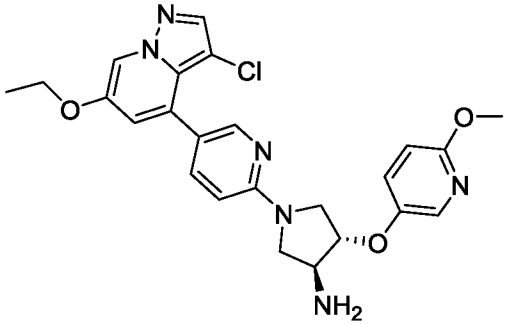
[002458] Стадія 3: Одержання 1-(5-(3-циклопропіл-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-

іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну

[002459] Розчин трет-бутил(1-(5-(3-циклопропіл-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (0,060 г,0,13 ммоль) в ДХМ (12 мл) додавали ТФК (12 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,047 г, 0,12 ммоль, вихід 99%) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 378,2 (M+H).

[002460] Стадія 4: Отримання 3-хлоро-N-(1-(5-(3-циклопропіл-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. До суміші 1-(5-(3-циклопропіл-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-аміну (0,047 г, 0,125 ммоль) в ДМСО (0,830 мл) додавали 3-хлоропіколінову кислоту (0,0294 г, 0,187 ммоль), DIEA (0,0976 мл, 0,560 ммоль) і HATU (0,0947 г, 0,249 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли ДХМ і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0441 мг, 0,0853 ммоль, вихід 68,5%). МС (apci) m/z = 517,2 (M +).

[002461] Приклад 425



[002462] (3S,4S)-1-(5-(3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-3-амін

[002463] Стадія 1: Отримання 4-бромо-3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридину. До розчину 4-бромо-3-хлоропіразоло[1,5-а]піридин-6-олу (інтермедіат P84, 2,5 г, 10,1 ммоль) в DMA (150 мл) додавали карбонат калію (14,0 г, 101 ммоль) і йодоетан (2,45 мл, 30,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,00 г, 7,26 ммоль, вихід 72%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 277,0 (M+H).

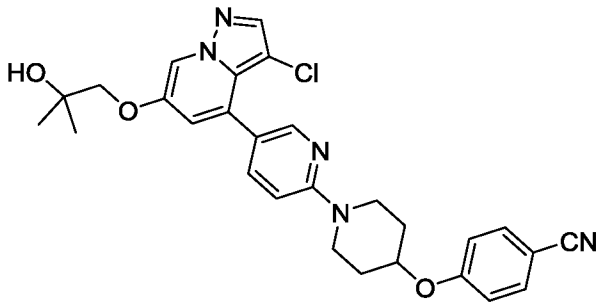
[002464] Стадія 2: Отримання 3-хлоро-6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридину. До розчину 4-бромо-3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридину (1,0 г, 3,6 ммоль) в 1,4-діоксані (18 мл) додавали 2-флуоро-5-(4)4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (1,1 г, 4,7 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,21 г, 0,18 ммоль) і водний карбонат натрію (2М, 9,1 мл, 18 ммоль). Реакційну суміш продували N_2 і перемішували при 90 °С протягом 4 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду і обробляли ультразвуком протягом 5 хвилин. Отриманий осад виділяли вакуумною фільтрацією і промивали на фільтрі Et_2O з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,4 г, 1,4 ммоль, 38% вихід) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 292,1 (M+H).

[002465] Стадія 3: Отримання трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату. До розчину 3-хлоро-6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридину (0,100 г, 0,343 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали DIEA (0,296 мл, 1,71 ммоль) і трет-бутил((3S,4R)-4- гідроксипіролідин-3-іл)карбамат (0,139 г, 0,686 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду і охолоджували до 0 °С. Отриманий осад виділяли вакуумною фільтрацією, потім розчиняли в суміші MTBE/пентан 1:1. Суспензію обробляли ультразвуком протягом 20 хв і тверді речовини виділяли вакуумною фільтрацією, отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,148 г, 0,312 ммоль,

вихід 91,1%) з достатньою чистотою для стадії 4. МС (apci) m/z = 474,15 (M+H).

[002466] Стадія 4: Отримання (3S,4S)-1-(5-(3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((6 метоксипіридин-3-іл)окси)піролідин-3-аміну. До розчину трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (0,040 г, 0,0844 ммоль) в суміші ТГФ/ДХМ 1:1 (0,8 мл) додавали 6-метоксипіридин-3-ол (0,0211 г, 0,169 ммоль) і трифенілфосфін (0,0443 г, 0,169 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили на фільтрі PS, випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли в 6 М HCl в ІПС і перемішували протягом 2 годин. Суміш випаровували при зниженому тиску, розчиняли у воді і 2 М NaOH, потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили на фільтрі PS, випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (0-35% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,004 г, 0,00832 ммоль, вихід 9,85%). МС (apci) m/z = 481,2 (M+H).

[002467] Приклад 426

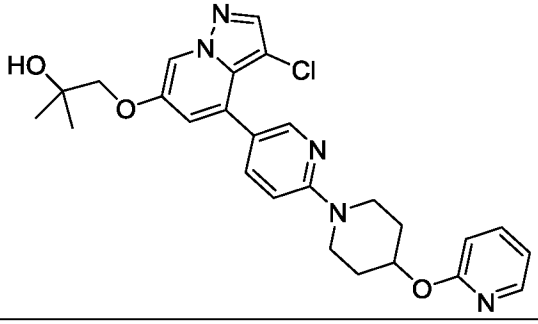


[002468] 4-((1-(5-(3-хлоро-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил

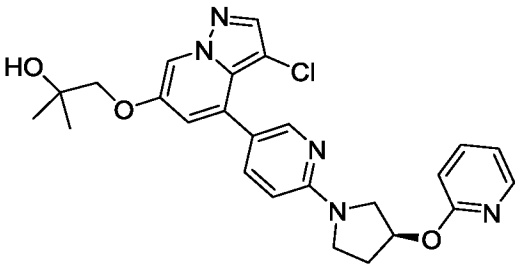
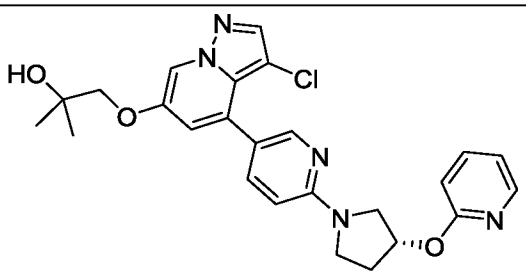
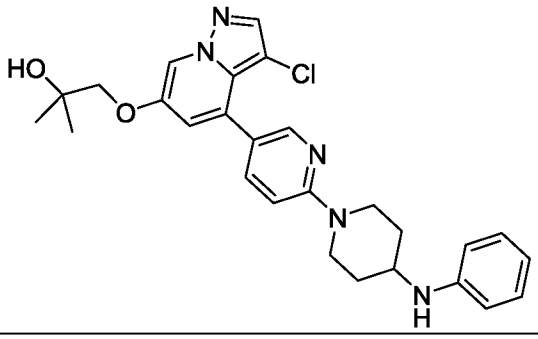
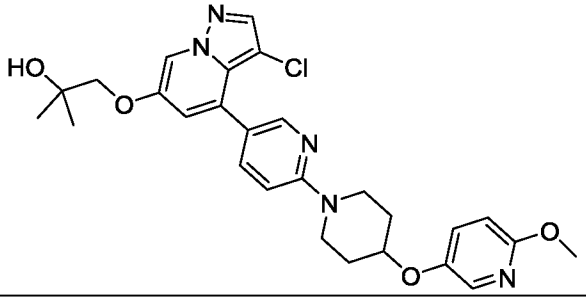
[002469] До розчину 1-((3-хлоро-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-олу (інтермедіат P85 0,026 г,0,077 ммоль) в DMA (0,5 мл) додавали TEA (0,024 г, 0,23 ммоль) і 4-(піперидин-4-ілокси)бензонітрил (0,023 г, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 105 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали у воду та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,012 г, 0,023 ммоль, вихід 30 %). МС (apci) m/z = 518,2 (M+H).

[002470] Сполуки з таблиці AAA були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 426, замінюючи 4-(піперидин-4-ілокси) бензонітрил відповідним аміном. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

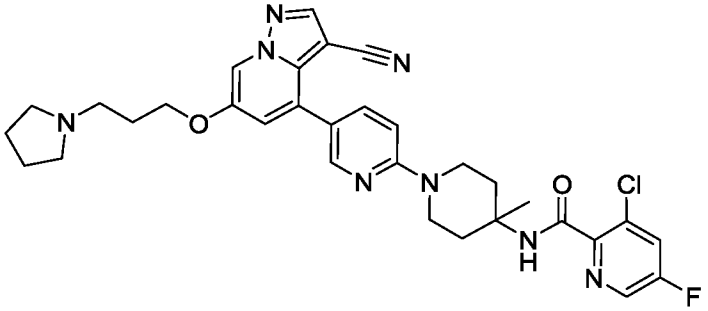
Таблиця AAA

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
427		1-((3-хлоро-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-ол	494,20 (M+H)

Таблиця AAA

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
428		(S)-1-((3-хлоро-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-ол	480,20 (M+H)
429		(R)-1-((3-хлоро-4-(6-(3-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-ол	480,20 (M+H)
430		1-((3-хлоро-4-(6-(4-(феніламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)-2-метилпропан-2-ол	492,20 (M+H)
431		1-((3-хлоро-4-(6-(4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин 6-іл)окси)-2-метилпропан-2-ол	524,20 (M+H)

[002471] Приклад 432



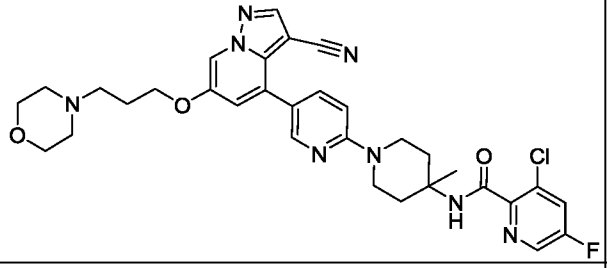
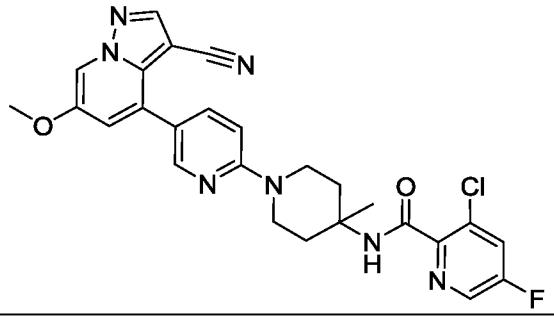
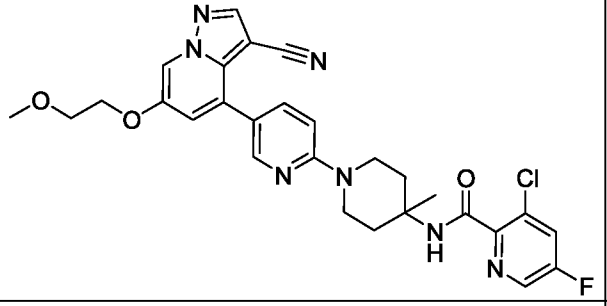
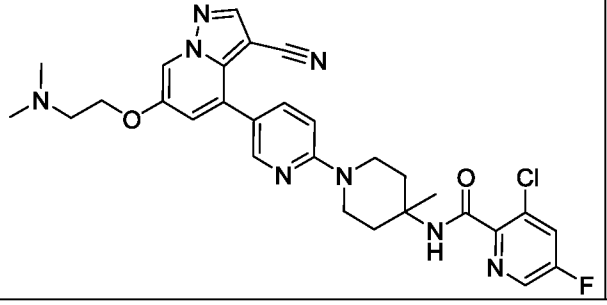
[002472] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід

[002473] До розчину 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінаміду (інтермедіат P86, 0,035 г, 0,0692 ммоль) в DMA (0,692 мл) додавали карбонат калію (0,0478 г, 0,346 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном, потім додавали 1-(3-хлоропропіл)піролідин (0,0204 г, 0,138 ммоль) і реакційну суміш

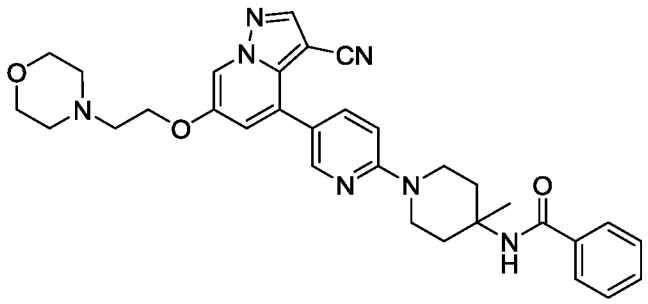
перемішували при 60 °C протягом 5 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш безпосередньо очищали препаративною ВЕРХ (5-75% ACN у воді [+ 2% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0186 мг, 0,0301 ммоль, вихід 43,6%). МС (apci) m/z = 617,3 (M+H).

[002474] Сполуки з таблиці ВВВ були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 432, замінюючи 1-(3-хлоропропіл)піролідин відповідним алкілгалогенідом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця ВВВ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
433		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(3-морфолінопропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	633,30 (M+H)
434		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	520,2 (M+H)
435		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-метоксиетокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	564,20 (M+H)
436		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(диметиламіно)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	577,20 (M+H)

[002475] Приклад 437

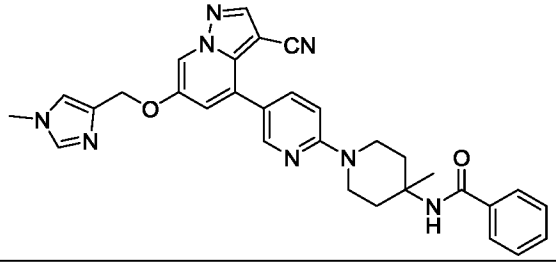
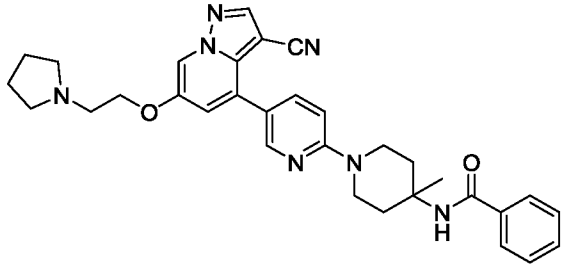
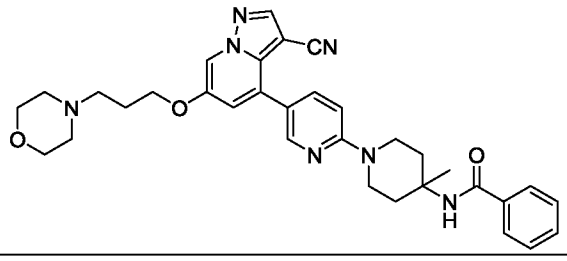


[002476] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

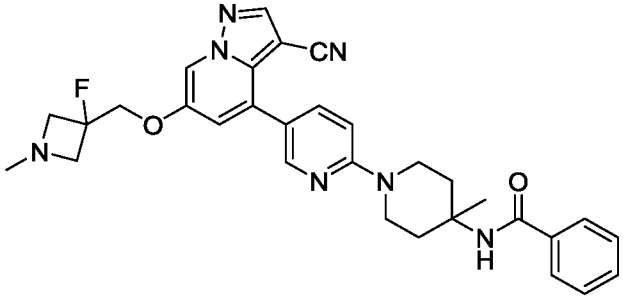
[002477] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (інтермедіат P87,30,3 мг, 0,0670 ммоль) в DMA (0,7 мл) додавали гідрохлорид 4-(2-хлороетил)морфоліну (24,9 мг, 0,134 ммоль) і карбонат цезію (109 мг, 0,335 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22,3 мг, 0,0394 ммоль, вихід 58,9%). МС (apci) m/z = 566,3 (M+H).

[002478] Сполуки з таблиці CCC були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу прикладу 437, замінюючи гідрохлорид 4-(2-хлороетил)морфолін відповідним алкілгалогенідом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

Таблиця CCC

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
438		N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід	547,30 (M+H)
439		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід	550,30 (M+H)
440		N-(1-(5-(3-ціано-6-(3-морфолінопропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід	580,30 (M+H)

[002479] Приклад 441



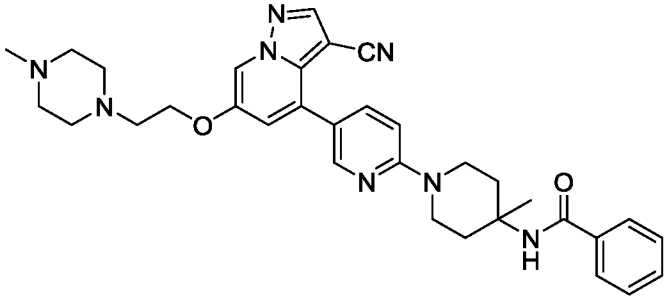
[002480] N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоро-1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

[002481] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((4-(6-(4-бензамідів-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат. До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (інтермедіат P87, 44,8 мг, 0,0990 ммоль) в DMA (1 мл) додавали трет-бутил-3-(бромометил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат (53,1 мг, 0,198 ммоль) і карбонат цезію (161 мг, 0,495 ммоль), реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 63 мг, 0,099 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 640,25 (M+H).

[002482] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-бензаміду. У розчин трет-бутил-3-(((4-(6-(4-бензамідів-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату в ДХМ (0,5 мл) додавали ТФК (0,5 мл, 6,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали хроматографією з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (29,5 мг, 0,055 ммоль, вихід 55,2% за дві стадії). МС (apci) m/z = 540,3 (M+H).

[002483] Стадія 3: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоро-1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-бензаміда. До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл))-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (29,5 мг, 0,055 ммоль) в суміші ДХМ: MeOH 1:1 (1,1 мл), додавали формальдегід (21 мкл, 0,273 ммоль), а потім $NaBH(AcO)_3$ (58 мг, 0,273 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (24 мг, вихід 78%). МС (apci) m/z = 554,3 (M+H).

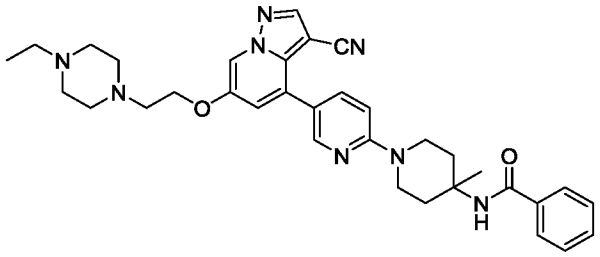
[002484] Приклад 442



[002485] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

[002486] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл))етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (інтермедіат P88, 32,7 мг, 0,0579 ммоль) в суміші ДХМ/MeOH 1:1 (1 мл) додавали формальдегід (0,0218 мл, 0,290 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (61,4 мг, 0,290 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (21,4 мг, 0,0370 ммоль, вихід 63,9%). МС (apci) m/z = 579,4 (M+H).

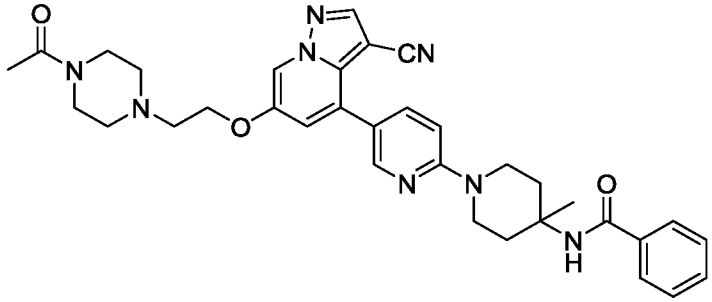
[002487] Приклад 443



[002488] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

[002489] Сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 442, замінюючи формальдегід на ацетальдегід. МС (apci) m/z = 593,4 (M+H).

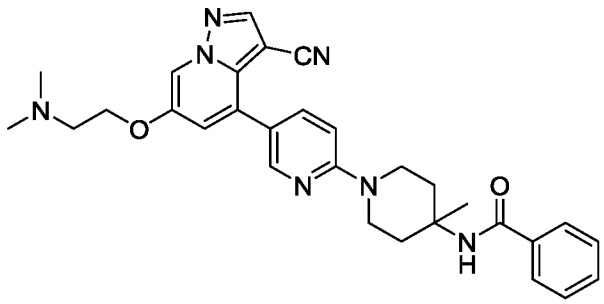
[002490] Приклад 444



[002491] N-(1-(5-(6-(2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

[002492] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл))етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (інтермедіат P88, 46,4 мг, 0,0822 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТЕА (0,0557 мл, 0,411 ммоль), потім ацетилхлорид (0,164 мл, 0,164 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-30% MeOH [+ 2% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (24,7 мг, 0,0407 ммоль, вихід 49,5%). МС (apci) m/z = 607,4 (M+H).

[002493] Приклад 445



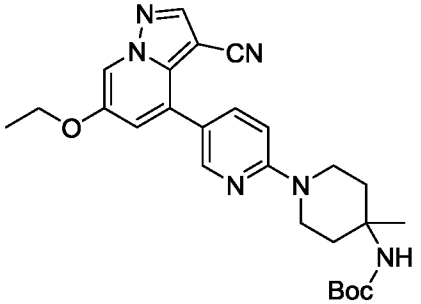
[002494] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(диметиламіно)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензамід

[002495] Стадія 1: Отримання трет-бутил(2-((4-(6-(4-бензамідо-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамату. До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (інтермедіат P87, 64,2 мг, 0,142 ммоль) в DMA (1,5 мл) додавали 2-(Boc-аміно) етилбромід (63,6 мг, 0,284 ммоль) і карбонат цезію (231 мг, 0,709 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід 84,6 мг,0,142 ммоль) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 596,3 (M+H).

[002496] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду. У розчин трет-бутил(2-((4-(6-(4-бензамідів-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамату (84,6 мг, 0,142 ммоль) в ДХМ (075 мл) додавали ТФК (0,75 мл, 9,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (17,9 мг, 0,0361 ммоль, вихід 25,5% за дві стадії). МС (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[002497] Стадія 3: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоро-1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-бензаміду. До розчину N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бензаміду (18 мг, 0,036 ммоль) в суміші ДХМ: MeOH 1:1 (0,5 мл) додавали формальдегід (27 мкл, 0,36 ммоль), а потім $NaBH(AcO)_3$ (77 мг, 0,36 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували сумішшю ДХМ:ІПС 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 49%). МС (apci) m/z = 524,3 (M+H).

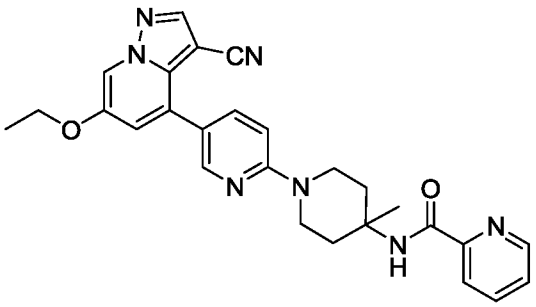
[002498] Приклад 446



[002499] трет-Бутил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002500] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 106,2 мг, 0,3762 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали трет-бутил(4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (201,6 мг, 0,9406 ммоль) і карбонат цезію (858,1 мг, 2,634 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (159,2 мг, 0,3274 ммоль, вихід 87, 01%). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

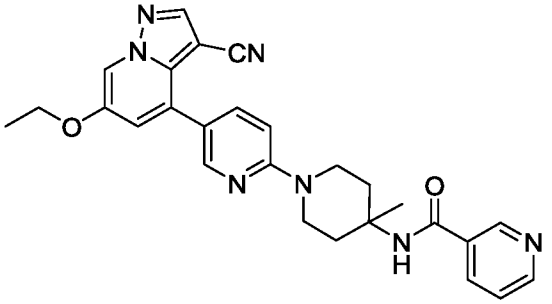
[002501] Приклад 447



[002502] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002503] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P89, 25,6 мг, 0,0680 ммоль) в ДХМ (0,136 мл) додавали 2-піколінову кислоту (10,9 мг, 0,0884 ммоль), HATU (31,0 мг, 0,0816 ммоль) і DIEA (0,0474 мл, 0,272 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш промивали водою і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (50-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім 0-10% MeOH в EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (23 мг, 0,0473 ммоль, вихід 70%). МС (apci) m/z = 482,2 (M+H).

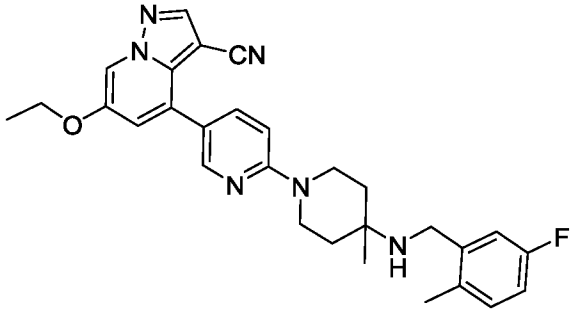
[002504] Приклад 448



[002505] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід

[002506] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 447, замінюючи 2-піколінову кислоту нікотиновою кислотою. МС (apci) m/z = 482,2 (M+H).

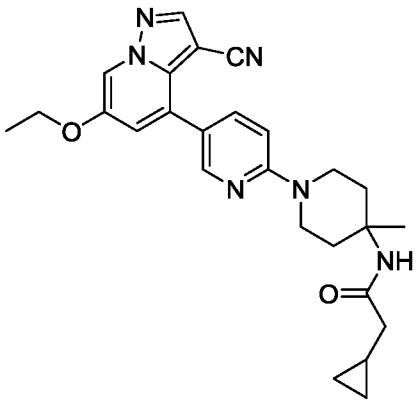
[002507] Приклад 449



[002508] 6-етокси-4(6-(4-((5-флуоро-2-метилбензил)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002509] До розчину гідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P89, 26 мг, 0,0630 ммоль) в ДМФА (0,315 мл) додавали TEA (0,018 мл, 0,126 ммоль) і перемішували протягом 5 хвилин, при цьому додавали 5-флуоро-2-метилбензальдегід (13,0 мг, 0,0944 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (66,7 мг, 0,315 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, потім очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (20 мг, 0,0401 ммоль, вихід 63,7%). МС (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[002510] Приклад 450

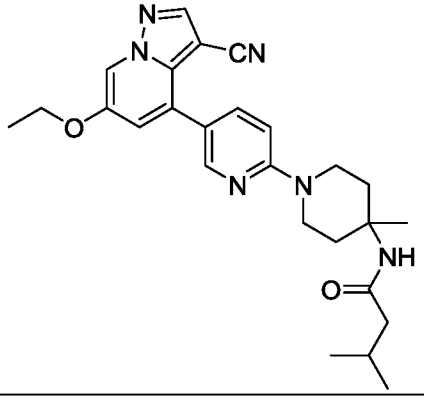


[002511] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-циклопропілацетамід

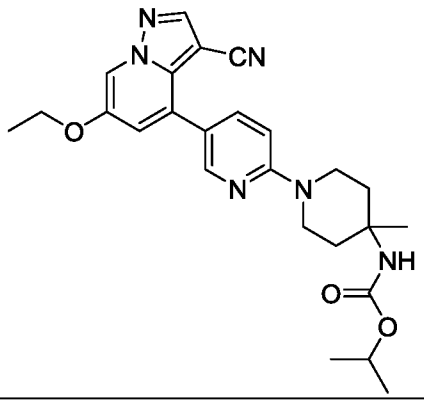
[002512] До розчину 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P89, 4,3 мг,0,0114 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали DIEA (2,95 мг, 0,0228 ммоль) і 2-циклопропілацетилхлорид (1,63 мг, 0,0137 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Суміш послідовно промивали 2 М HCl, водою та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували, випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку (2,3 мг, 0, 00502 ммоль, вихід 43,9%). МС (apci) m/z = 459,2 (M+H).

[002513] Сполуки з таблиці DDD були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 450, замінюючи 2-циклопропілацетилхлорид відповідним ацилхлоридом або хлороформіатом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

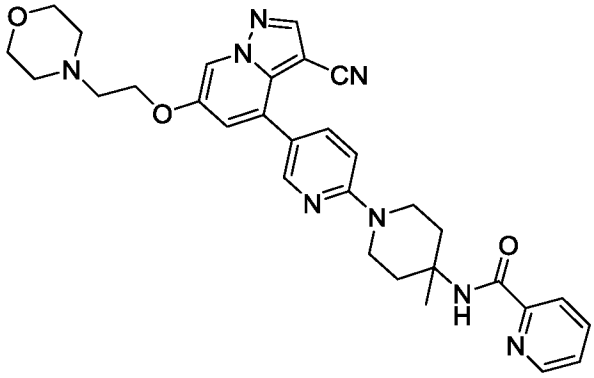
Таблиця DDD

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
451		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід	461,20 (M+H)

Таблиця DDD

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
452		Ізопропіл-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат	463,20 (M+H)

[002514] Приклад 453

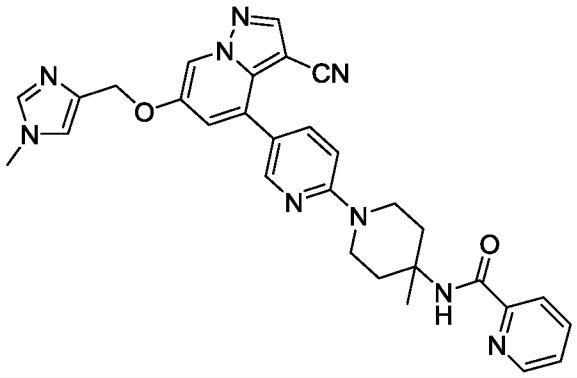
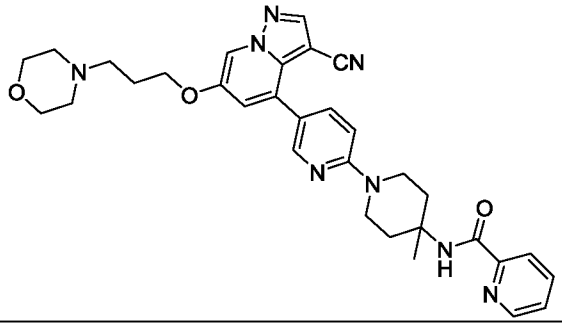
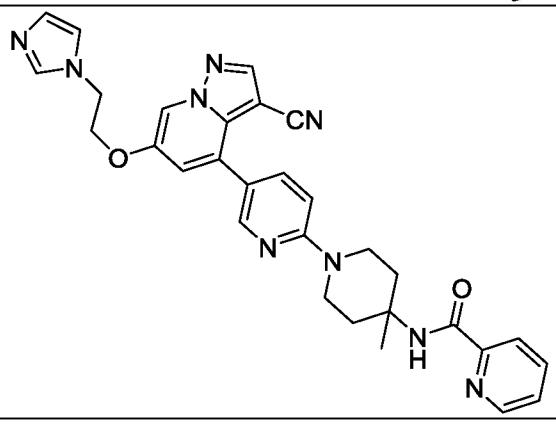
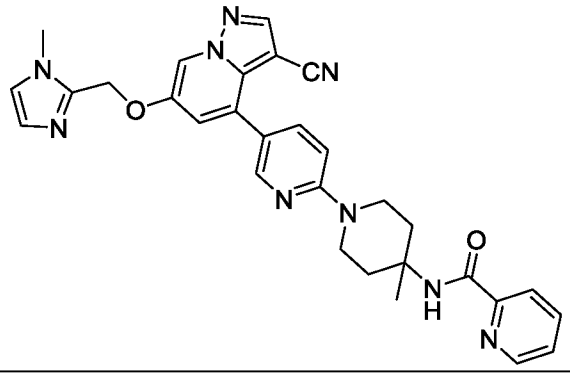


[002515] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

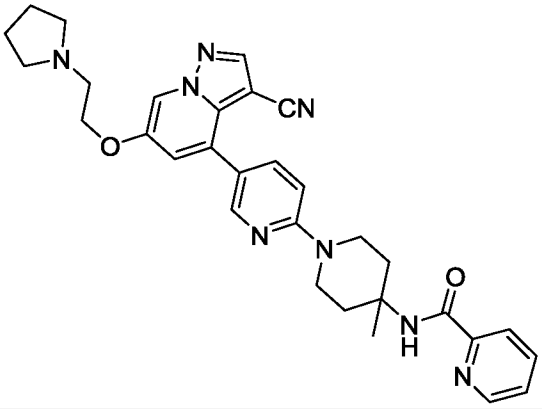
[002516] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P90,40 мг, 0,0882 ммоль) в DMA (0,882 мл) додавали гідрохлорид 4-(2-хлороетил)морфоліну (32,8 мг, 0,176 ммоль) і карбонат цезію (144 мг, 0,441 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували, випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,0 мг, 0,0265 ммоль, вихід 30,0%). МС (apci) m/z = 567,3 (M+H).

[002517] Сполуки з таблиці EEE були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 453, замінюючи гідрохлорид 4-(2-хлороетил)морфолін відповідним алкілгалогенідом. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

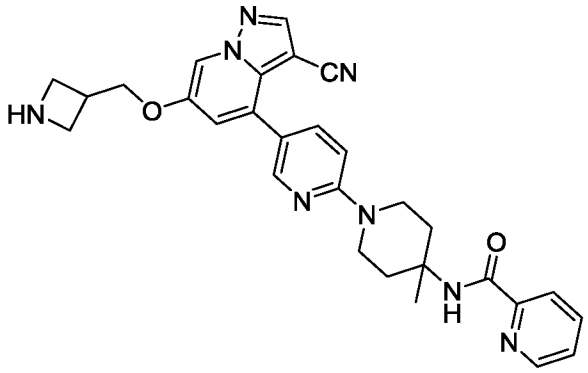
Таблиця EEE

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
454		N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід	548,30 (M+H)
455		N-(1-(5-(3-ціано-6-(3-морфолінопропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід	581,30 (M+H)
456		N-(1-(5-(6-(2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід	548,30 (M+H)
457		N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід	548,30 (M+H)

Таблиця EEE

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
458		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід	551,30 (M+H)

[002518] Приклад 459

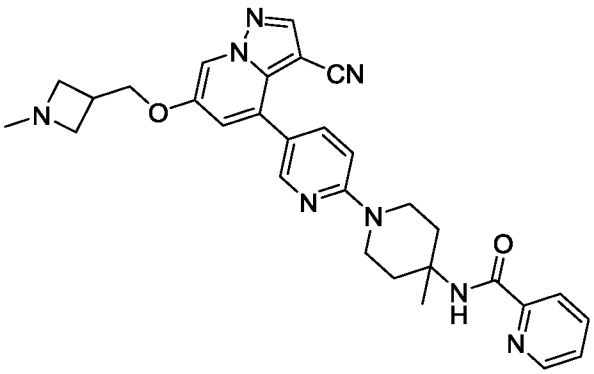


[002519] N-(1-(5-(6-(азетидин-3-ілметокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002520] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилату. До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P90, 40 мг, 0,088 ммоль) в DMA (0,882 мл) додавали трет-бутиловий естер 3-бромометилазетидин-1-карбонової кислоти (22 мг, 0,088 ммоль) і карбонат цезію (144 мг, 0,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували, випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим NaCl(водн). Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,0 мг, 0,0265 ммоль, вихід 30,0%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 623,3 (M+H).

[002521] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(6-(азетидин-3-ілметокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. Розчин трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилату (55 мг, 0,088 ммоль) в суміші ДХМ: ТФК 1:1 (об./об.) (883 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (46 мг, 0,088 ммоль, вихід 100%). МС (apci) m/z = 523,3 (M+H).

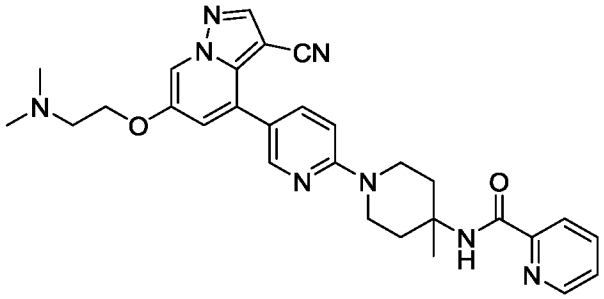
[002522] Приклад 460



[002523] N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002524] До розчину N-(1-(5-(6-(азетидин-3-ілметокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (Приклад 459, 46 мг, 0,088 ммоль) в ДХМ (1,760 мл) додавали формальдегід (0,066 мл, 0,88 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (93 мг, 0,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали хроматографією з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,4 мг, 0,017 ммоль, вихід 20%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 537,3 (M+H).

[002525] Приклад 461



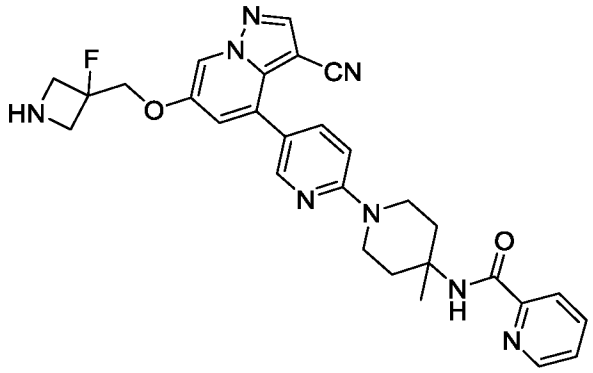
[002526] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(диметиламіно)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002527] Стадія 1: Отримання трет-бутил(2-((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо))піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамату. До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P90, 40 мг, 0,088 ммоль) в DMA (0,882 мл) додавали 2-(Boc-аміно)етилбромід (20 мг, 0,088 ммоль) і карбонат цезію (144 мг, 0,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 3 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували, випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний теоретичний вихід, 53 мг, 0,088 ммоль) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 597,3 (M+H).

[002528] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. Розчин трет-бутил(2-((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)карбамату (53 мг, 0,089 ммоль) в суміші ДХМ:ТФК 1:1 (об./об.) (0,89 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (34 мг, 0,068 ммоль, вихід 77% за дві стадії) з достатньою чистотою для стадії 3. МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[002529] Стадія 3: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(диметиламіно)етокси))піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. До розчину N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (34 мг, 0,0685 ммоль) в ДХМ (1,369 мл), додавали формальдегід (0,051 мл, 0,685 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (72,6 мг, 0,342 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали хроматографією з оберненою фазою С-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Отриману плівку розтирали з ДХМ/суміш ізомерів гексану і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,5 мг, 0,0198 ммоль, вихід 29%). МС (apci) m/z = 525,3 (M+H).

[002530] Приклад 462

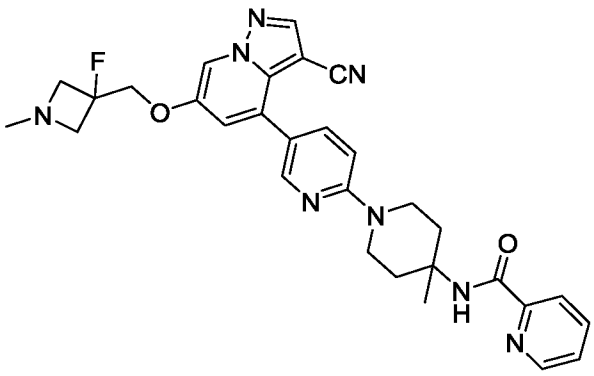


[002531] N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002532] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату. До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P90, 40 мг, 0,088 ммоль) в DMA (0,882 мл) додавали 1-boc-3-бромометилазетидин (24 мг, 0,088 ммоль) і карбонат цезію (144 мг, 0,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали водою та насиченим $NaCl_{(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували, випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою С-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (54 мг, 0,084 ммоль, вихід 96%) достатньої чистоти для стадії 2. МС (apci) m/z = 641,3 (M+H).

[002533] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. Розчин трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(6-(4-метил-4-(піколінамідо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (54 мг, 0,084 ммоль) в суміші ДХМ: ТФК 1:1 (об/об) (0,84 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,0 мг, вихід 11%). МС (apci) m/z = 541,2 (M+H).

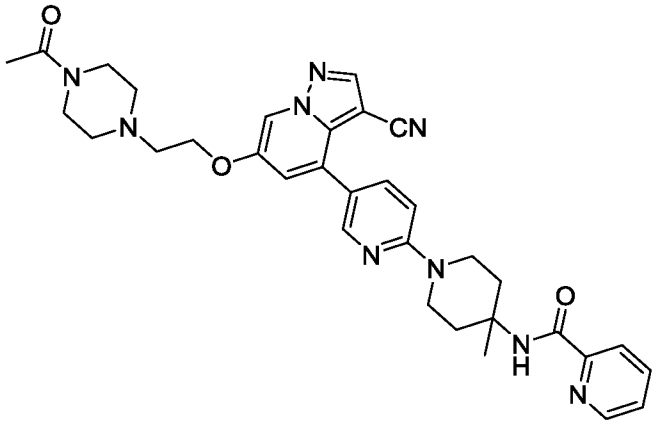
[002534] Приклад 463



[002535] N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоро-1-метилазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002536] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл))-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (Приклад 462, 35 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (1,295 мл) додавали формальдегід (0,048 мл, 0,65 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (69 мг, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою С-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (19 мг, 0,034 ммоль, вихід 53%). МС (apci) m/z = 555,3 (M+H).

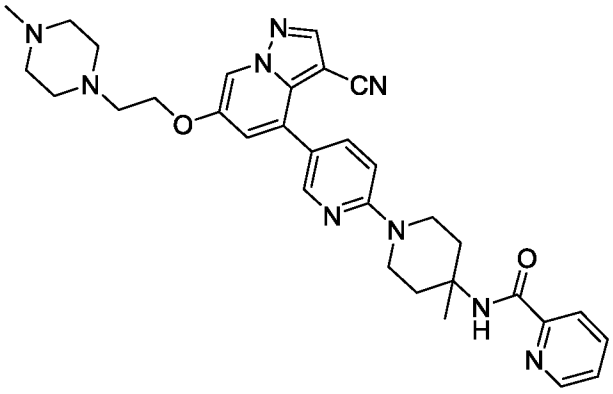
[002537] Приклад 464



[002538] N-(1-(5-(6-(2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002539] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл))етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат Р91, 35 мг, 0,0619 ммоль) в ДХМ (0,619 мл) додавали ТЕА (0,00862 мл, 0,0619 ммоль) і ацетилхлорид (0,124 мл, 0,124 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і послідовно промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (27,7 мг, 0,0456 ммоль, вихід 73,7%). МС (apci) m/z = 608,3 (M+H).

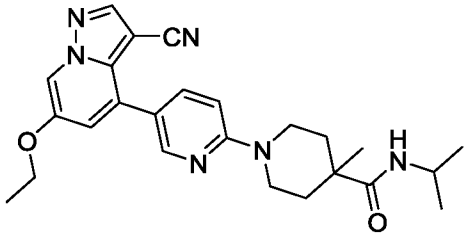
[002540] Приклад 465



[002541] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002542] До розчину N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл))етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P91, 40 мг, 0,0707 ммоль) в ДХМ (1,414 мл), додавали формальдегід (0,0526 мл, 0,707 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (74,9 мг, 0,354 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+ 0,1% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим $NaCl_{(водн)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH у ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (15,4 мг, вихід 37,6%). МС (apci) m/z = 580,3 (M+H).

[002543] Приклад 466

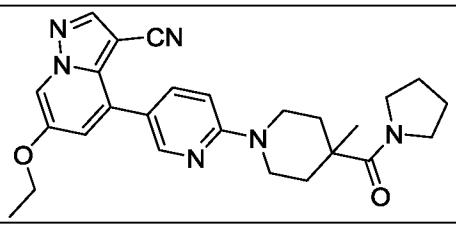
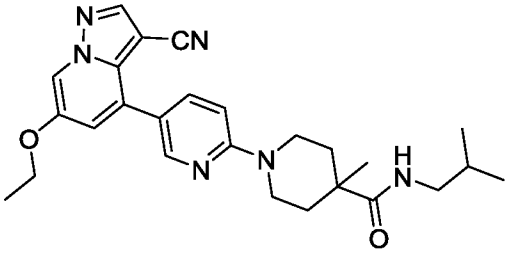
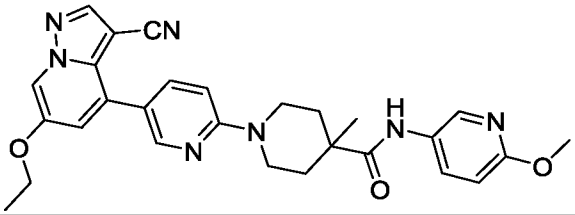
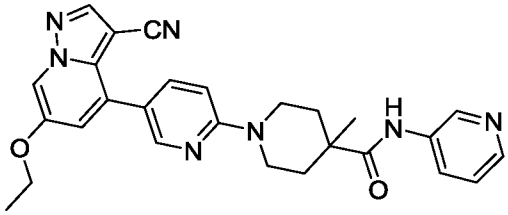
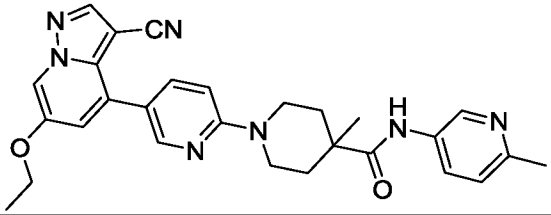
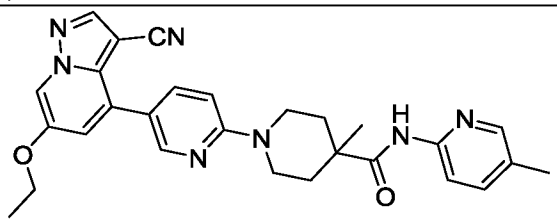
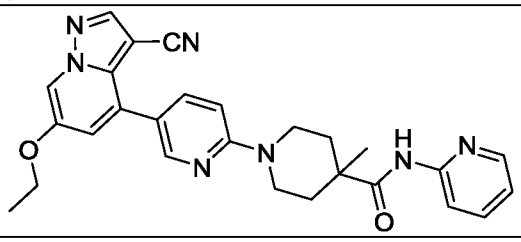


[002544] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізопропіл-4-метилпіперидин-4-карбоксамід

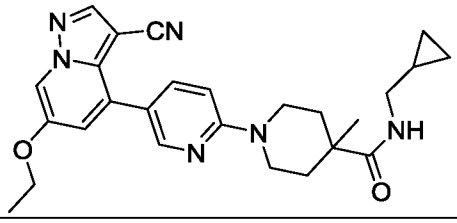
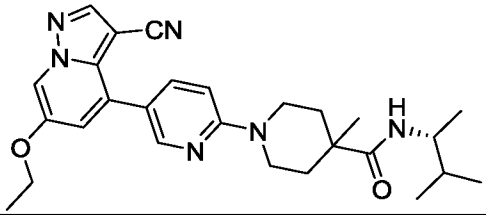
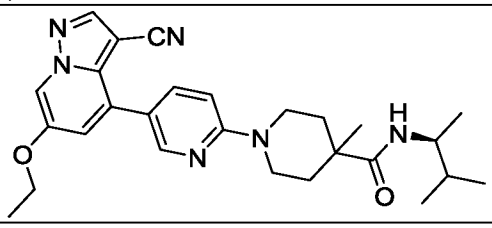
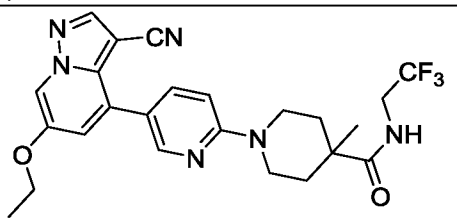
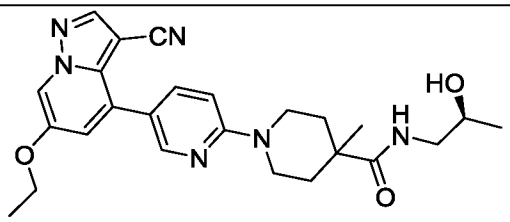
[002545] До розчину 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (інтермедіат P92, 38,2 мг (0,0942 ммоль) в ДХМ (0,942 мл) додавали HATU (43,0 мг, 0,113 ммоль), DIEA (0,033 мл, 0,188 ммоль) і пропан-2-амін (0,009 мл, 0,104 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і отриманий неочищений залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C-18 (5-95% ACN у воді [+ 2% ТФК] як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічний екстракт сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (32,4 мг, 0,0726 ммоль, вихід 77%). МС (apci) m/z = 447,2 (M+H).

[002546] Сполуки з таблиці FFF були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для синтезу Прикладу 466, замінюючи пропан-2-амін відповідним аміном. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента отримували вказану в заголовку сполуку (та у випадку необхідності перетворювали у вільну основу).

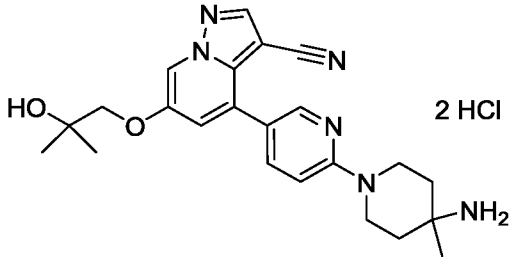
Таблиця FFF

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
467		6-етокси-4(6-(4-метил-4-(піролідин-1-карбоніл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	459,25 (M+H)
468		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-метилпіперидин-4-карбоксамід	461,25 (M+H)
469		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіперидин-4 карбоксамід	512,20 (M+H)
470		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(піридин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	482,20 (M+H)
471		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(6-метилпіридин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	496,20 (M+H)
472		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід	496,20 (M+H)
473		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід	482,20 (M+H)

Таблиця FFF

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)
474		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)-4-метилпіперидин-4-карбоксамід	459,20 (M+H)
475		(R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилбутан-2 іл)піперидин-4-карбоксамід	475,30 (M+H)
476		(S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-іл)піперидин-4-карбоксамід	475,30 (M+H)
477		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(2,2,2-трифлуороетил)піперидин-4-карбоксамід	487,20 (M+H)
478		(S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-(2-гідроксипропіл)-4-метилпіперидин-4-карбоксамід	463,20 (M+H)

[002547] Приклад 479



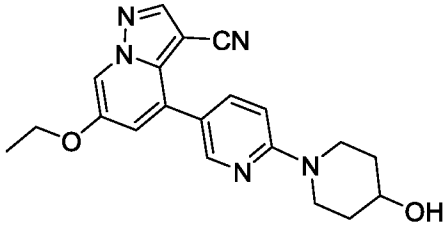
[002548] Дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002549] Стадія 1: Отримання трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату. У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 2,535 г, 7,768 ммоль) в ДМСО (6,1 мл) послідовно додавали трет-бутил(4-метилпіперидин-4-іл)карбамат (1,998 мг, 9,322 ммоль) і DIEA (4,06 мл, 23,3 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в 80 мл води, розбавляли 80 мл гептану і перемішували протягом 1 години. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали 25 мл води, потім 25 мл гептану. Виділені тверді речовини сушили при зниженому

тиску протягом 18 годин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (4,04 г, вихід 99,9%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 521,3 (M+H)

[002550] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. Розчин трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (4,04 г, 7,76 ммоль) в ДХМ (20 мл) охолоджували до 0 °C. У реакційну суміш додавали ТФК (5,98 мл) і залишали нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (20 мл) і охолоджували до 0 °C, а потім додавали соляну кислоту, 5-6 н. розчин в 2-пропанолі (15,5 мл, 77,5 ммоль) і перемішували протягом 15 хв при 0 °C. Реакційну суміш розбавляли 20 мл MTBE, фільтрували і тверді речовини промивали 20 мл 1:1 MTBE: MeOH. Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3,37 г, вихід 88%). МС (apci) m/z = 421,2 (M+H).

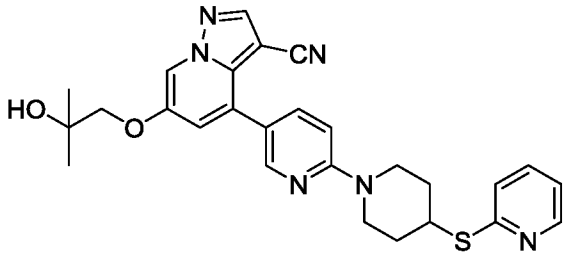
[002551] Приклад 480



[002552] 6-етокси-4(6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу

[002553] До розчину 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 0,500 г, 1,77 ммоль) в ДМСО (3,5 мл) додавали ТЕА (0,741 мл, 5,31 ммоль) і піперидин-4-ол (269 мг, 2,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 5 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в крижану воду. Отримані тверді речовини виділяли фільтруванням при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (501 мг, 1,38 ммоль, 77,8% вихід). МС (apci) m/z = 364,2 (M+H).

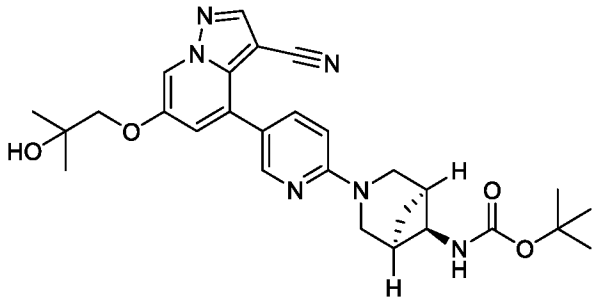
[002554] Приклад 481



[002555] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(піридин-2-ілтіо)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

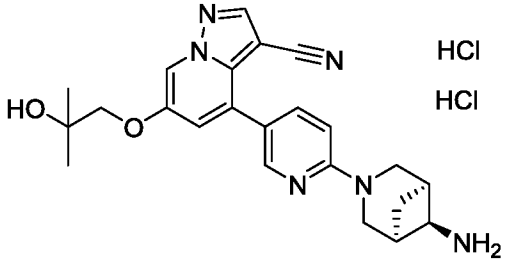
[002556] До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 210 мг, 0,64 ммоль) і 2-(піперидин-4-ілсульфаніл)піридину (357 мг, 1,84 ммоль) в DMA (1,6 мл) додавали ТЕА (628 мкл, 4,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10-90% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (20 мг, 61% вихід). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[002557] Приклад 482



[002558] Стадія 1: Отримання трет-бутил((1R,5S,6R)-3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 200 мг, 0,57 ммоль) і трет-бутил((1R,5S,6R)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату (169 мг, 0,80 ммоль) в ДМСО (0,57 мл) додавали DIEA (298 мкл,1,71 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері $N_{2(г)}$ при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (5,7 мл). Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою (3×5 мл), потім MTBE (3×5 мл). Виділені тверді речовини сушили при зниженому тиску, а фільтрат MTBE випаровували при зниженому тиску. Залишок фільтрату очищали хроматографією з оберненою фазою C18 (5-50% ACN в воді). Твердий осад і продукт хроматографії об'єднували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (292 мг, вихід 98%) з достатньою чистотою для стадії 2. MC (apci) m/z = 519,20 (M+H).

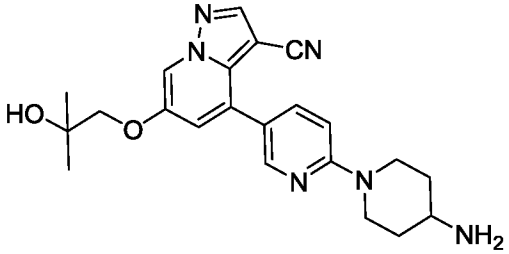
[002559] Приклад 483



[002560] Дигідрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002561] До розчину трет-бутил((1R,5S,6R)-3-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл))піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)карбамату (Приклад 507A; 148 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (571 мкл) по краплях додавали HCl (конц.) (476 мкл, 5,71 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (1 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин. Додавали MTBE (1 мл) і спостерігали утворення суспензії. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали 10% MeOH в MTBE (3×1 мл), з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (114 мг, вихід 81%). MC (apci) m/z = 419,15 (M+H).

[002562] Приклад 484



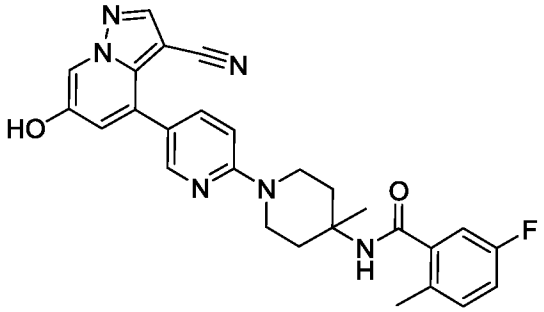
[002563] 4-(6-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002564] Стадія 1: Отримання трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамат. До розчину 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 205 мг, 0,628 ммоль) і трет-бутилпіперидин-4-ілкарбамату (252 мг, 1,26 ммоль) в DMA (2,09 мл) додавали DIEA (549 мкл, 3,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували 2 г при 95

°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 319 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 507,20 (M+H)

[002565] Стадія 2: Отримання 4-(6-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До розчину трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамату (319 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3,15 мл) додавали ТФК (3,14 мл, 40,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в ДХМ та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-9% MeOH в ДХМ з 0,1-0,9% NH_4OH як градієнт елюента), з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (37 мг, вихід 53%) МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

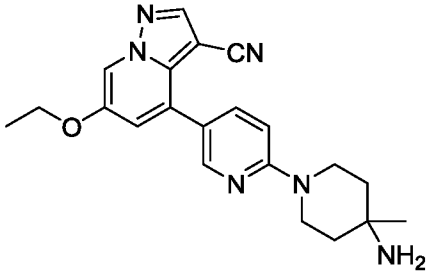
[002566] Приклад 485



[002567] N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2 метилбензамід

[002568] До розчину дигідрохлориду 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P67; 503 мг, 1,19 ммоль), 5-флуоро-2-метилбензенової кислоти (552 мг, 3,58 ммоль) і HATU (1,36 г, 3,58 ммоль) в ДМСО (5 мл) додавали DIEA (1,7 мл, 9,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ТГФ (4 мл) і додавали NaOH (5,97 мл, 11,9 ммоль) і перемішували протягом 4 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc і промивали водою. pH доводили до 5 за допомогою AcOH, і потім екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (від 50-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (534 мг, вихід 92%) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

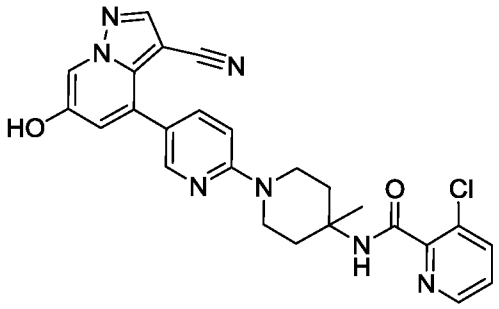
[002569] Приклад 486



[002570] 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002571] Розчин трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 446,100 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Неочищену реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (5-50% [MeOH + 2% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (20 мг, 0,0531 ммоль, вихід 25,3%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

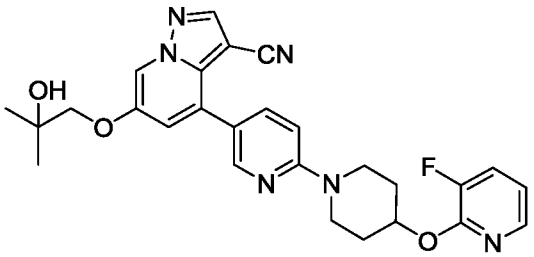
[002572] Приклад 487



[002573] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[002574] До розчину дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P67; 256 мг, 0,608 ммоль), 3-хлоропіколінової кислоти (287 мг, 1,82 ммоль) і HATU (294 мг, 1,82 ммоль) в ДМСО (3 мл) додавали DIEA (0,74 мл, 4,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10 мл) і промивали водою (10 мл) і сумішшю AcOH: вода 4:1 (10 мл), а потім екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали сумішшю 4:1 AcOH: вода, а потім насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ТГФ (4 мл) і 2M NaOH (6 мл). Розчин випаровували при зниженому тиску. Залишок ресуспендували в ДХМ (2 мл) і очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді солі ТФК. Солі ТФА ресуспендували в ДХМ і пропускали через смолу PI-HCO_3 для елюювання вільного від основи продукту. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і перекристалізовували, використовуючи суміш ДХМ/суміш ізомерів гексана з отриманням вказаної в заголовку сполуки (226 мг, вихід 76%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[002575] Приклад 488



[002576] 4-(6-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

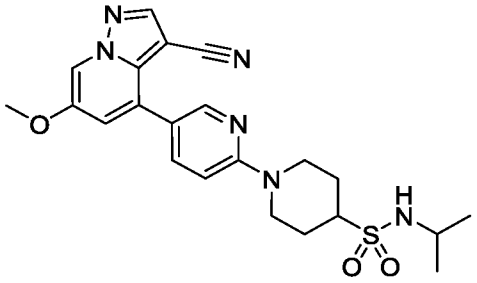
[002577] Стадія 1: Отримання трет-бутил-4-((3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату. До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (175 мг, 0,869 ммоль) в ДМФА (2,2 мл) додавали гідрид натрію (60% мас./мас., 41,7 мг, 1,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 2,3-дифлуоропіридин (100 мг, 0,869 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (передбачуваний кількісний вихід, 258 мг) з достатньою чистотою для стадії 2. МС (apci) m/z = 197,2 (M-Boc).

[002578] Стадія 2: Отримання гідрохлорид 3-флуоро-2-(піперидин-4-ілокси)піридину. До розчину трет-бутил-4-((3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (передбачуване 258 мг, 0,869 ммоль) в 4,3 мл ДХМ додавали ТФК (4,3 мл, 55,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок ресуспендували в MeOH і додавали 4 н HCl в діоксані (4 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді дигідрохлориду, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (apci) m/z = 197,1 (M+H).

[002579] Стадія 3: Отримання 4-(6-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. До суміші 4-(6-

флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42; 40 мг, 0,123 ммоль) і дигідрохлорид 3-флуоро-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (66 мг, 0,245 ммоль) в DMA (0,817 мл) додавали TEA (103 мкл, 0,735 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою, та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (17 мг, вихід 28%). MC (apci) m/z = 503,2 (M+H).

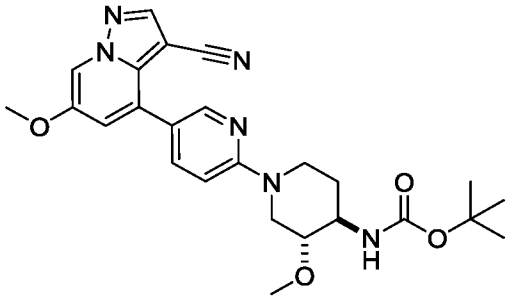
[002580] Приклад 489



[002581] 1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізопропілпіперидин-4-сульфонамід

[002582] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P93; 31,8 мг, 0,119 ммоль), N-ізопропілпіперидин-4-сульфонаміду (інтермедіат R18; 45 мг, 0,218 ммоль) і DIEA (62,1 мкл, 0,356 ммоль) в ДМСО (500 мкл) перемішували протягом 2 днів при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш розбавляли водою, охолоджували до 0 °C і отриману суспензію фільтрували. Тверді речовини промивали водою і очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (11,5 мг, вихід 21%). MC (apci) m/z = 455,15 (M+H).

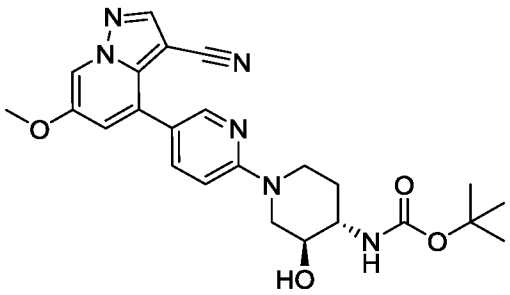
[002583] Приклад 490



[002584] транс-трет-Бутил-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)карбамат

[002585] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P93; 201,7 мг, 0,7519 ммоль), трет-бутил(3-метоксипіперидин-4-іл)карбамату (суміш транс-ізомерів) (259,8 мг, 1,128 ммоль) і DIEA (394,0 мкл, 2,256 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш розбавляли водою і охолоджували до 0 °C. Отриману суспензію фільтрували і тверді речовини промивали холодною водою (3x) і очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-70% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (299,8 мг, вихід 83%), MC (apci) m/z = 479,2 (M+H).

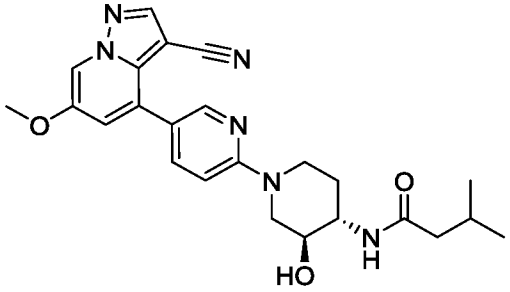
[002586] Приклад 491



[002587] трет-Бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат

[002588] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P93; 158,5 мг, 0,5909 ммоль) і трет-бутил((3S,4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (216,3 мг 1000 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали DIEA (516,0 мкл, 2,954 ммоль), потім перемішували протягом ночі при 100 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш розбавляли водою і отриману суспензію фільтрували. Тверді речовини промивали водою (3x), потім сушили при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (335,8 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

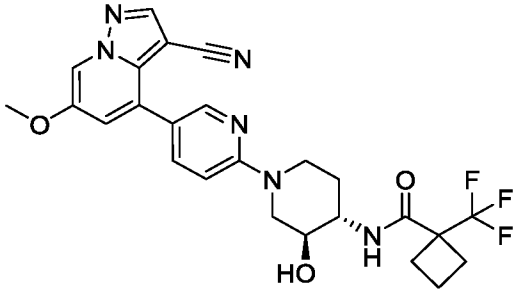
[002589] Приклад 492



[002590] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002591] Розчин 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил дигідрохлориду (інтермедіат P94; 50 мг, 0,11 ммоль) і DIEA (120 мкл, 0,69 ммоль) в ДХМ (2 мл) охолоджували до 0 °C, потім додавали ізовалерілхлорид (33 мкл, 0,27 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 10 хвилин при 0 °C, а потім протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента), потім знову за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 20-80% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розподіляли між насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ і сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і пропускали через фільтр PS. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,0 мг, 3% вихід). МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002592] Приклад 493



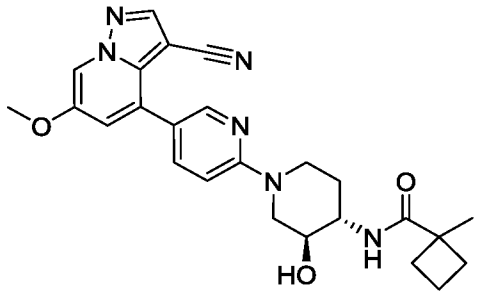
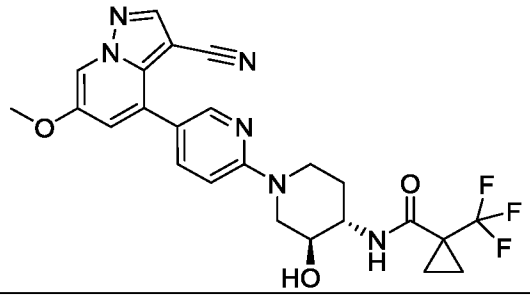
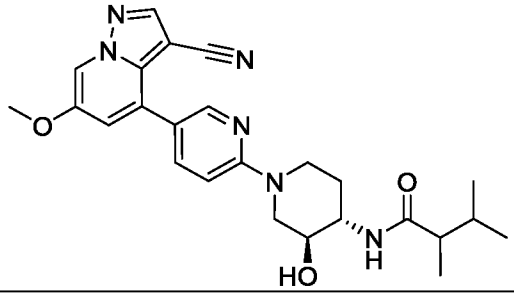
[002593] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбоксамід

[002594] У розчин дигідрохлорид 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P94; 50 мг, 0,11 ммоль) і DIEA (120 мкл, 0,686 ммоль) в ДХМ (2 мл) послідовно додавали 1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбонову кислоту (46,1 мг, 0,274 ммоль) і HATU (104 мг, 0,274 ммоль), потім перемішували протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш очищали

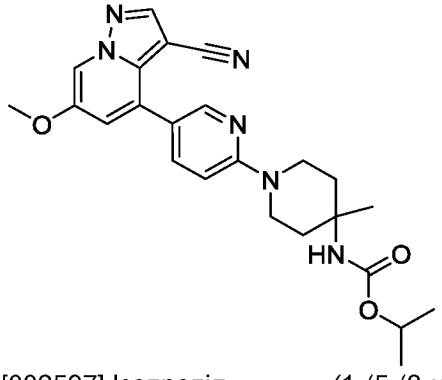
безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (18,4 мг, вихід 26%). МС (apci) m/z = 515,2 (M+H).

[002595] Сполуки з таблиці GGG були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в синтезі N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбоксаміду (Приклад 493) замінюючи 1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбонову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Зазначені в заголовку сполуки виділяли після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента.

Таблиця GGG

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
494		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-метилциклобутан-1-карбоксамід	461,3 (M+H)
495		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил) циклопропан-1-карбоксамід	501,2 (M+H)
496		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-2,3-диметилбутанамід	463,2 (M+H)

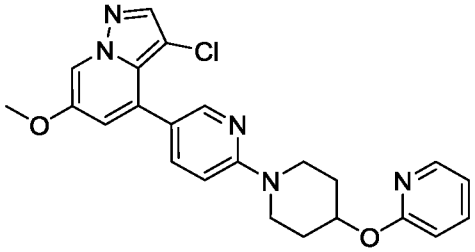
[002596] Приклад 497



[002597] Ізопропіл (1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002598] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P93; 26,5 мг, 0,0988 ммоль), гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19, частина B; 72,3 мг, 0,305 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (322 мг, 0,988 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища. В ході реакції додавали додаткову кількість гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (72,3 мг, 0,305 ммоль) і кілька крапель DIEA. Після перемішування протягом 6 днів при температурі навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували додатковою кількістю ДХМ (4x). Об'єднані ДХМ екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (5,1 мг, 12% вихід). МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

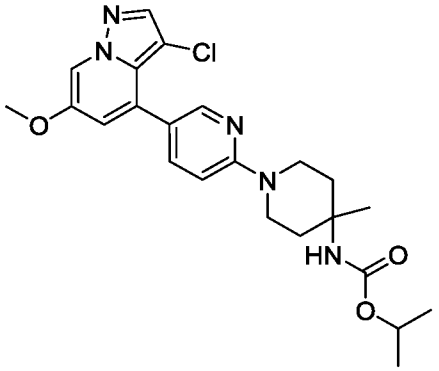
[002599] Приклад 498



[002600] 3-хлоро-6-метокси-4-(6-(4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин

[002601] У посудині під тиском суміш 3-хлоро-4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (Приклад 417, стадія 2; 30 мг, 0,11 ммоль), 2 (піперидин-4-ілокси)піридину (29 мг, 0,16 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (176 мг, 0,54 ммоль) в ДМСО (200 мкл) перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливали в 2 н. $NaOH_{(водн.)}$ (2 мл) та екстрагували 10% ізо-PrOH в ДХМ (2×3 мл) на фільтрі PS. Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (22 мг, вихід 47%). МС (apci) m/z = 436,1 (M+H).

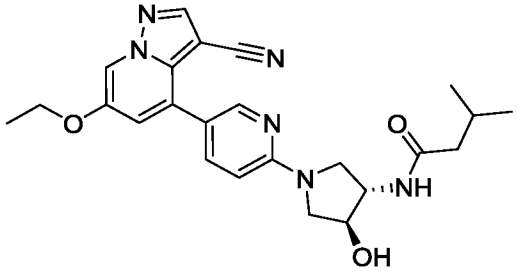
[002602] Приклад 499



[002603] Ізопропіл(1-(5-(3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002604] Суміш 3-хлоро-4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридину (Приклад 417, стадія 2; 26,5 мг, 0,0954 ммоль), гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19; 70,9 мг, 0,299 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (311 мг, 0,954 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища. В ході реакції додавали додаткову кількість гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19, частина B; 70,9 мг, 0,299 ммоль) і кілька крапель DIEA. Після перемішування протягом 6 днів при температурі навколишнього середовища реакційну суміш розподіляли між водою і ДХМ, потім екстрагували додатковою кількістю ДХМ (3x). Екстракти ДХМ об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,8 мг, 3% вихід). МС (apci) m/z = 458,15 (M+H).

[002605] Приклад 500

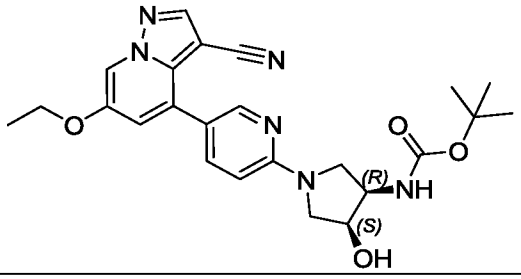
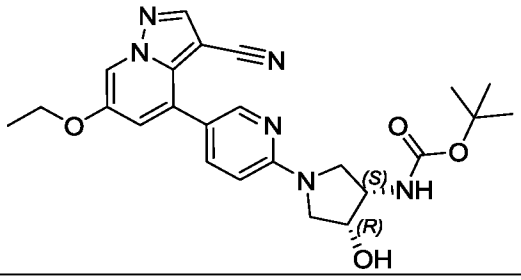


[002606] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)-3-метилбутанамід

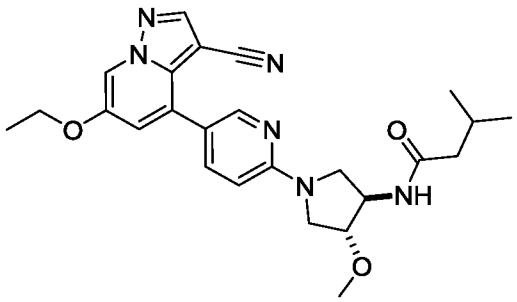
[002607] У розчин 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 176,2 мг, 0,6242 ммоль) і гідрохлорид N-((3S,4S)-4-гідроксипіролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду (інтермедіат R21; 270 мг, 1,212 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) додавали DIEA (545,1 мкл, 3,121 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C, потім охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли водою. Отриману суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою (3 рази), потім сушили при зниженому тиску. Неочищені тверді речовини очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH, елюювали через основну смолу (Stratospheres MP-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (5,5 мг, 77% вихід). МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002608] Сполуки з таблиці HHH були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для отримання, виділення і очищення N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду (Приклад 500), замінюючи гідрохлорид N-((3S,4S)-4-гідроксипіролідин-3-іл)-3-метилбутанамід на відповідний комерційний піролідин. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС та тривалість реакції коригували відповідно.

Таблиця HHH

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
501		трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамат	465,2 (M+H)
502		трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамат	465,2 (M+H)

[002609] Приклад 503

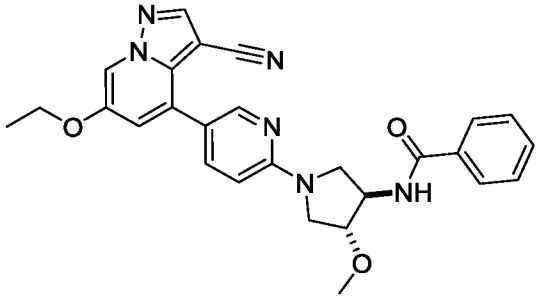


[002610] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-((транс)-4-метоксипіролідин-3-іл)-3-метилбутанамід

[002611] Стадія 1: Отримання 4-(6-((транс)-3-аміно-4-метоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин 6-етокси-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 252,1 мг, 0,8931 ммоль) в ДМСО (4,5 мл) додавали трет-бутил((3R,4R)-4-метоксипіролідин-3-іл)карбамат (386,3 мг, 1,786 ммоль) і DIEA (311,1 мкл, 1,786 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом 1 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (3x) та насиченим розчином хлориду натрію (1x). Органічні екстракти сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, потім фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в суміші ДХМ:ТФК 1:1 (4,5 мл), перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК). Фракції, що містять бажану сполуку, об'єднували і розподіляли між 4:1 ДХМ:ізо-PrOH та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (125,8 мг, вихід 37%). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002612] Стадія 2: Отримання N-((транс)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду. У розчин 4-(6-((транс)-3-аміно-4-метоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (46,0 мг) 0,122 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) додавали ізовалерілхлорид (29,6 мкл, 0,243 ммоль) і TEA (84,7 мкл, 0,608 ммоль), потім перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 5-60% ДХМ-ацетон як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (45,6 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

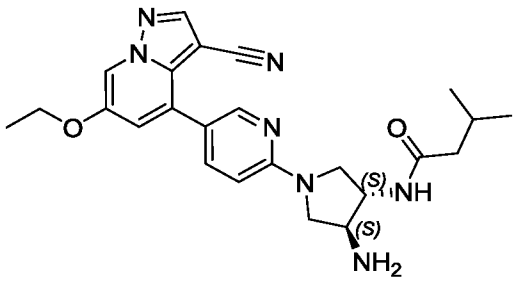
[002613] Приклад 504



[002614] N-((транс)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)бензамід

[002615] У розчин 4-(6-((транс)-3-аміно-4-метоксипіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 503), стадія 1: 46,5 мг, 0,1229 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) додавали бензоїлхлорид (28,53 мкл, 0,2457 ммоль) і TEA (85,63 мкл, 0,6144 ммоль), потім перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 5-60% ДХМ-ацетон як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (45,6 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 483,3 (M+H).

[002616] Приклад 505



[002617] N-((3S,4S)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанамід

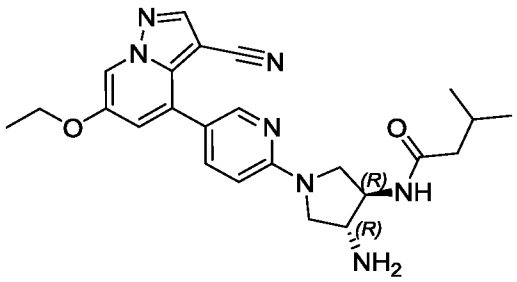
[002618] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3S,4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату. Суміш трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P61, 49,1 мг, 0,106 ммоль), DIAD (41,1 мкл, 0,211 ммоль), дифенілфосфоразидата (58,2 мг, 0,211 ммоль) і PPh_3 (55,4 мг, 0,211 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-70% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (51 мг, вихід 99%). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[002619] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-азідопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3S,4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідину-3-іл)карбамату (51 мг, 0,10 ммоль) в діоксані (1,0 мл) додавали конц. $HCl_{(водн.)}$ (6,3 мкл, 0,21 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (48 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 390,15 (M+H).

[002620] Стадія 3: Отримання N-((3S,4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду. У розчин дигідрохлорид 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-азідопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (48 мг, 0,104 ммоль) і DIEA (90,7 мкл, 0,519 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С додавали по краплях ізовалерілхлорид (15,2 мкл, 0,125 ммоль). Охолоджуючу баню прибирали, і отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-80% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (40,1 мг, вихід 82%). МС (apci) m/z = 474,2 (M+H).

[002621] Стадія 4: Отримання N-((3S,4S)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду. Розчин N-((3S,4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду (40,1 мг, 0,0847 ммоль) і PPh_3 (44,4 мг, 0,169 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли водою (0,1 мл, 0,0847 ммоль), потім перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Потім додавали додаткову кількість води (0,1 мл, 0,0847 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Оскільки реакція залишалася незавершеною, додавали додаткову кількість води (0,1 мл, 0,0847 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі при 55 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи суміш 5-95% вода-ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH і фільтрували через основну смолу (Stratospheres MP-HCO_3). Фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (5,5 мг, вихід 14%). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[002622] Приклад 506



[002623] N-((3R,4R)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанамід

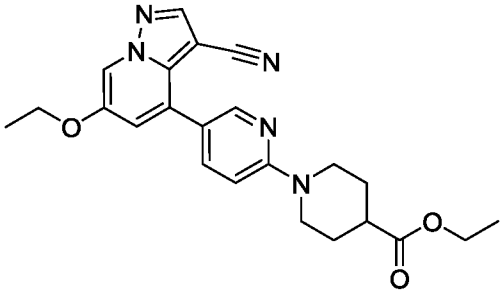
[002624] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3R,4R)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату. Суміш трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)карбамату (інтермедіат P60, 52,9 мг, 0,114 ммоль), DIAD (44,3 мкл, 0,228 ммоль), дифенілфосфоридата (62,7 мг, 0,228 ммоль) і PPh_3 (59,7 мг, 0,228 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-70% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (55 мг, вихід 99%). МС (apci) m/z = 490,2 (M+H).

[002625] Стадія 2: Отримання дигідрохлорид 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-азідопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3R,4R)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідину-3-іл)карбамату (55 мг, 0,11 ммоль) в діоксані (1,0 мл) додавали 12 М $HCl_{(водн.)}$ (6,8 мкл, 0,22 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (52 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 390,1 (M+H).

[002626] Стадія 3: Отримання N-((3R,4R)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду. У холодний (0 °С) розчин дигідрохлорид 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-азідопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (52 мг, 0,112 ммоль) і DIEA (98,2 мкл, 0,562 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали по краплях ізовалерілхлорид (16,5 мкл, 0,135 ммоль). Охолоджуючу баню прибирали, і отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-80% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (55,3 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 474,2 (M+H).

[002627] Стадія 4: Отримання N-((3R,4R)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду. Розчин N-((3R,4R)-4- азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)-3-метилбутанаміду (55,3 мг, 0,117 ммоль) і PPh_3 (61,3 мг, 0,234 ммоль) в ТГФ (9,57 мкл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли водою (2,10 мкл, 0,117 ммоль), потім перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Оскільки реакція залишалася незавершеною, додавали додаткову кількість води (2,10 мкл, 0,117 ммоль) і суміш перемішували протягом 5 днів при 55 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи суміш 5-95% вода-ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH і фільтрували через основну смолу (Stratospheres MP-HCO_3). Фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (5,2 мг, вихід 10%). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

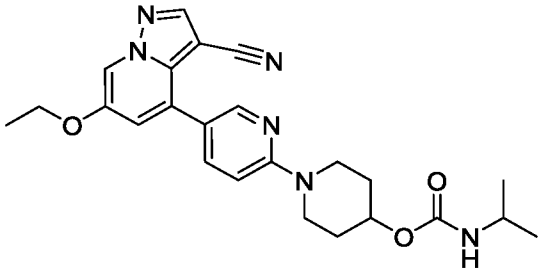
[002628] Приклад 507



[002629] Етил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат

[002630] Суміш гідрохлорид 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 103,4 мг, 0,3663 ммоль), етилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат R22; 242,3 мг, 1,251 ммоль) і TEA (510,6 мкл, 3,663 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемішували протягом 6 днів при 60 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розподіляли між водою і ДХМ. Отриману двухфазную суміш екстрагували ДХМ (3x), а потім сумішшю ДХМ/ізо-PrOH 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-25% ДХМ/MeOH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (66,3 мг, вихід 41%). МС (apci) m/z = 420,2 (M+H).

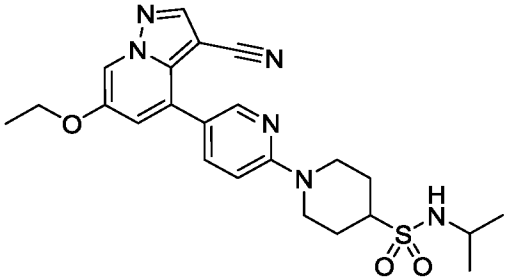
[002631] Приклад 508



[002632] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-ілізопропілкарбамат

[002633] Розчин 2-ізоціанатопропану (50,5 мг, 0,593 ммоль) в ДХМ (1 мл) і 12 М $HCl_{(водн.)}$ (0,1 мл, 0,0825 ммоль) додавали до 6-етокси-4(6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P52, 30 мг, 0,0825 ммоль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-80% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (6,0 мг, 16% вихід). МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002634] Приклад 509

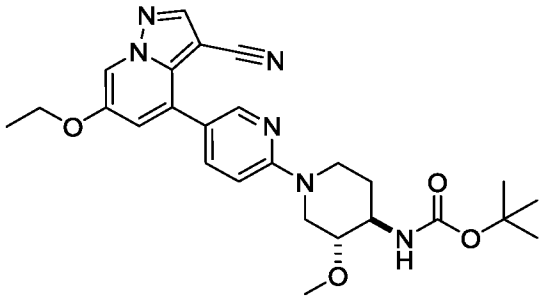


[002635] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізопропілпіперидин-4-сульфонамід

[002636] Суміш 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 32,1 мг, 0,114 ммоль), N-ізопропілпіперидин-4-сульфонаміду (інтермедіат R18; 45 мг, 0,218 ммоль) і DIEA (59,6 мкл, 0,341 ммоль) в ДМСО (500 мкл) перемішували протягом 2 днів при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш розбавляли водою, охолоджували до 0 °C і отриману суспензію фільтрували. Тверді речовини промивали водою і очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (9,8 мг,

вихід 16%). МС (apci) m/z = 469,2 (M+H).

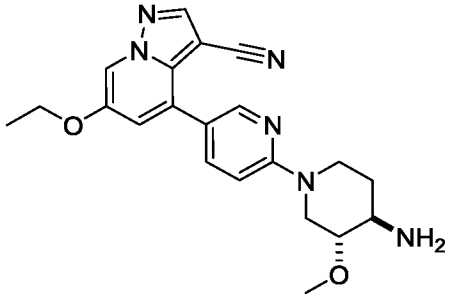
[002637] Приклад 510



[002638] транс-трет-Бутил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-((3-метоксипіперидин-4-іл)карбамат

[002639] Суміш 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 106,1 мг, 0,3759 ммоль), трет-бутил(3 метоксипіперидин-4-іл)карбамату (суміш транс-ізомерів) (173,1 мг, 0,7517 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (612,3 мг, 1,879 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) перемішували протягом 4 днів при 60 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли водою. Отриману суспензію фільтрували, а тверді речовини промивали водою. Неочищену тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-60% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (154 мг, вихід 83%). МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

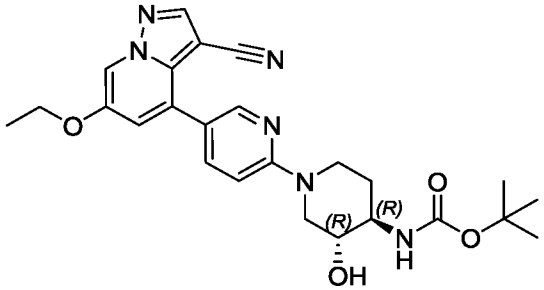
[002640] Приклад 511



[002641] транс-4-(6-((3R,4R)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002642] Розчин трет-бутил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 510; 181 мг, 0,367 ммоль) суспендували в ДХМ (3 мл) і додавали ТФК (1,5 мл, 19 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розподіляли між ДХМ та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, потім екстрагували сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 (3-х), потім EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (45,4 мг, вихід 32%). МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[002643] Приклад 512



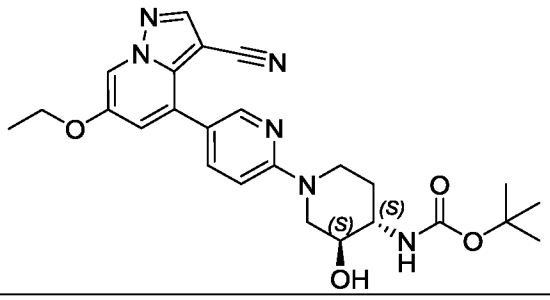
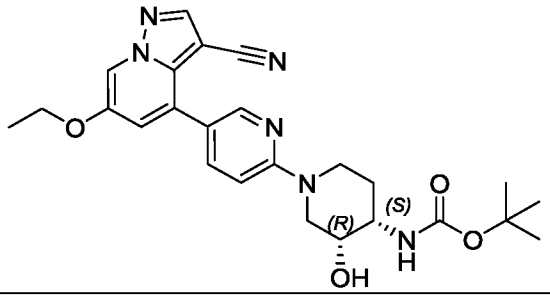
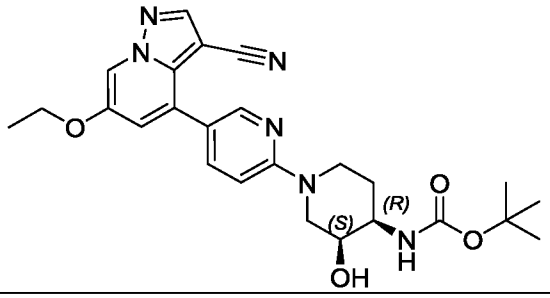
[002644] трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл) карбамат

[002645] У розчин 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 177,8 мг, 0,6299 ммоль) і трет-бутил((3R,4R)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (199 мг, 0,9201 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) додавали DIEA (55,01 мкл, 3,149 ммоль) і перемішували протягом 2 днів при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього

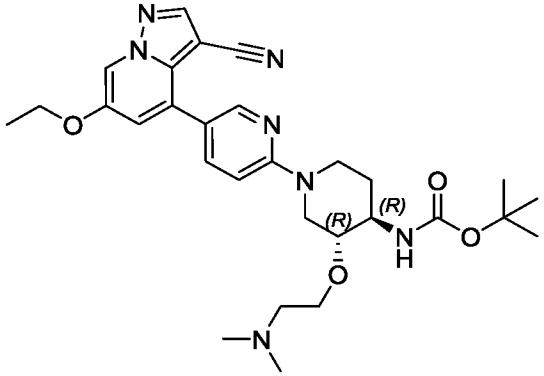
середовища суміш розбавляли водою і отриману суспензію фільтрували. Тверді речовини промивали водою (3x), потім сушили при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (255,2 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[002646] Сполуки з таблиці III були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному для отримання, виділення і очищення трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 512), замінюючи трет-бутил((3R,4R)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат відповідним комерційним піперидином. Реакції проводили при 90-95 °C і завершення контролювали за допомогою РХМС та тривалість реакції коригували відповідно.

Таблиця III

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
513		трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат	479,2 (M+H)
514		трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат	479,2 (M+H)
515		трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат	479,2 (M+H)

[002647] Приклад 516

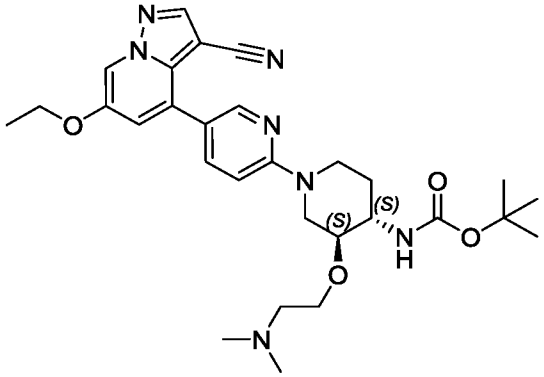


[002648] трет-Бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-(2-(диметиламіно)етокси)піперидин-4-іл)карбамат

[002649] У розчин трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-

іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4іл)карбамату (Приклад 512; 51,8 мг, 0,108 ммоль) і гідробромід-2-бромо-N, N-диметилетан-1-аміну (25,2 мг, 0,108 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали DIEA (189 мкл, 1,08 ммоль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища вводили 5 мг NaH. Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища перед додаванням гідробромід 2-бромо-N,N-диметилетан-1-аміну (25,2 мг, 0,108 ммоль) і DIEA (189 мкл, 1,08 ммоль) в 1 мл ДХМ. Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH, елюювали через основну смолу (Stratospheres MP-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,7 мг, 5% вихід). МС (apci) m/z = 550,2 (M+H).

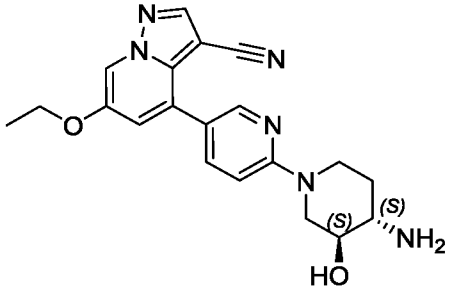
[002650] Приклад 517



[002651] трет-Бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-(2-(диметиламіно))етокси)піперидин-4-іл)карбамат

[002652] Зазначену в заголовку сполуку отримували, обробляли і очищали, використовуючи процедуру, аналогічну описаній для трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-(2-(диметиламіно)етокси)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 516), замінюючи трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат (Приклад 512) на трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат (Приклад 513). МС (apci) m/z = 550,3 (M+H).

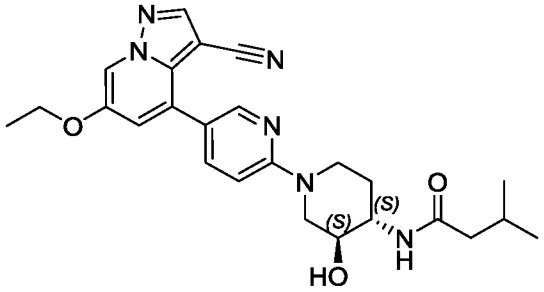
[002653] Приклад 518



[002654] 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002655] У розчин трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 513; 174,3 мг, 0,36 ммоль) в діоксані (2,0 мл) додавали 12 M $HCl_{(водн.)}$ (22,13 мкл, 0,7284 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в MeOH і елюювали через основну смолу (Stratospheres MP-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (137 мг, вихід 96%). МС (apci) m/z = 379,15 (M+H).

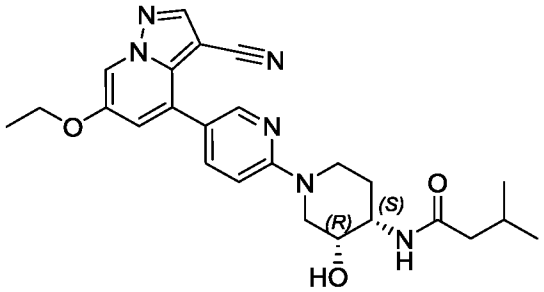
[002656] Приклад 519



[002657] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002658] Розчин 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 518; 50 мг, 0,132 ммоль) і DIEA (115 мкл, 0,661 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемішували протягом 20 хвилин при 0 °C. У холодний розчин додавали по краплях ізовалерілхлорид (32,2 мкл, 0,264 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-80% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (30,9 мг, вихід 51%). МС (apci) m/z = 463,25 (M+H).

[002659] Приклад 520

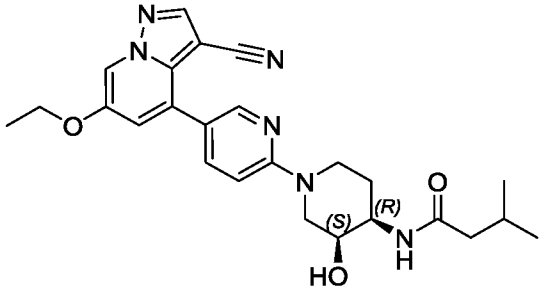


[002660] N-((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002661] Стадія 1: Отримання дигідрохлорид 4-(6-((3R,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу У розчин трет-бутил((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 514; 293,5 мг, 0,6133 ммоль) в діоксані (2,0 мл) додавали 12 M $HCl_{(водн.)}$ (100,7 мкл, 1,227 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (276 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002662] Стадія 2: Отримання N-((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанаміду. У розчин дигідрохлорид 4-(6-((3R,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (112 мг, 0,2481 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали DIEA (433,4 мкл, 2,481 ммоль), а потім перемішували протягом 5 хвилин при 0 °C. У холодний розчин додавали по краплях ізовалерілхлорид (60,51 мкл, 0,4963 ммоль). Охолоджуючу баню прибирали і отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (115,7 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[002663] Приклад 521



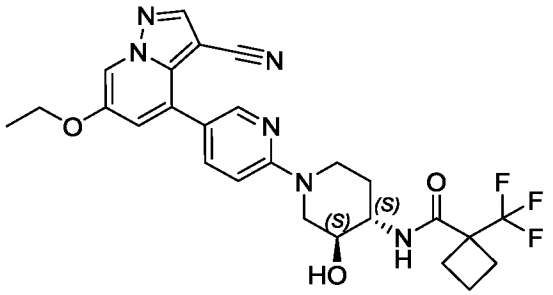
[002664] N-((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-

гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002665] Стадія 1: Отримання дигідрохлорид 4-(6-((3S,4R)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 515; 341,5 мг, 0,7136 ммоль) у діоксані (2,0 мл) додавали 12 М $HCl_{(водн.)}$ (117,2 мкл, 1,427 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (322 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002666] Стадія 2: Отримання N-((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанаміду. У розчин дигідрохлорид 4-(6-((3S,4R)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (160,4 мг, 0,3554 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали DIEA (620,7 мкл, 3,554 ммоль), а потім перемішували протягом 5 хвилин при 0 °С. У холодний розчин додавали по краплях ізовалерілхлорид (86,65 мкл, 0,7108 ммоль). Охолоджуючу баню прибирали і отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (63,4 мг, вихід 39%). МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[002667] Приклад 522



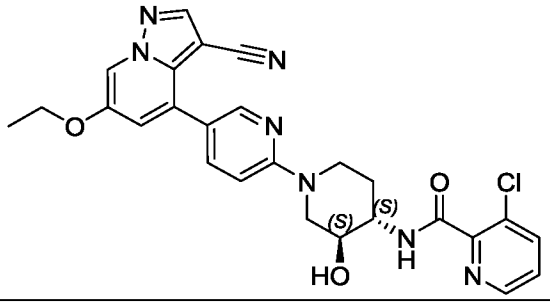
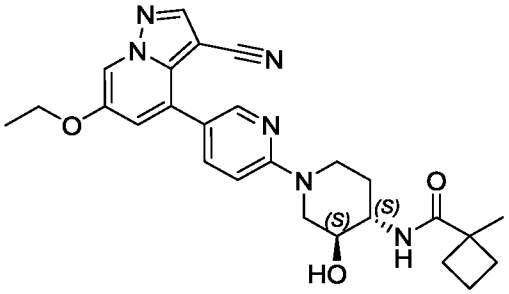
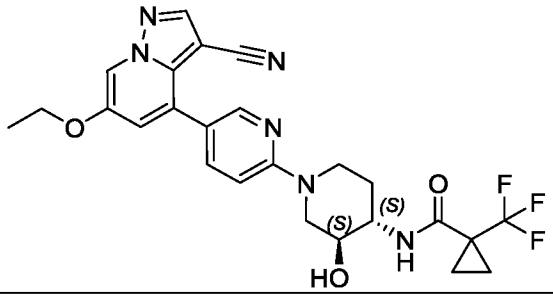
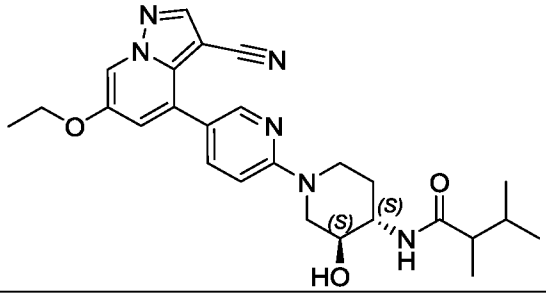
[002668] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбоксамід

[002669] Стадія 1: Отримання дигідрохлорид 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 513; 845,1 мг, 1,766 ммоль) у діоксані (3,0 мл) додавали 12 М $HCl_{(водн.)}$ (290,0 мкл, 3,532 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (797 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 379,3 (M+H).

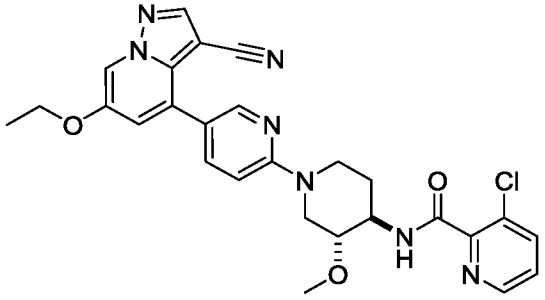
[002670] Стадія 2: Отримання N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбоксаміду. У розчин дигідрохлорид 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (61,6 мг, 0,136 ммоль) і 1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбонової кислоти (45,9 мг, 0,273 ммоль) в ДХМ (1 мл) послідовно додавали DIEA (119 мкл, 0,682 ммоль) і HATU (104 мг,0,273 ммоль), потім перемішували протягом 1 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (45,5 мг, вихід 63%). МС (apci) m/z = 529,25 (M+H).

[002671] Сполуки з таблиці JJJ були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному на стадії 2, при синтезі N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбоксаміду (Приклад 522), замінюючи 1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбонову кислоту на відповідну карбонову кислоту. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Зазначені в заголовку сполуки виділяли після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента. Де зазначено (*), хроматографічне очищення передувало водній обробці, що складається з розведення реакційної суміші ДХМ і промивання водою.

Таблиця JJJ

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
523*		3-хлоро-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин 4 іл)піколінамід	518,15 (M+H)
524		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-метилциклобутан-1-карбоксамід	475,3 (M+H)
525		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклопропан-1-карбоксамід	515,2 (M+H)
526		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-2,3-диметилбутанамід	477,3 (M+H)

[002672] Приклад 527

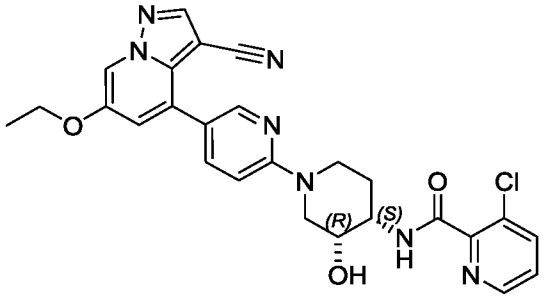


[002673] транс-3-хлоро-N-(()-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)піколінамід

[002674] У розчин транс-4-(6-(()-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 511 ; 26,5 мг, 0,0675 ммоль) в ДМСО (500 мкл) додавали послідовно 3-хлоропіколінову кислоту (21,3 мг, 0,135 ммоль), DIEA (59,0 мкл,

0,338 ммоль) і HATU (51,3 мг,0,135 ммоль). Суміш перемішували 2,5 години при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (21,5 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 532,2 (M+H).

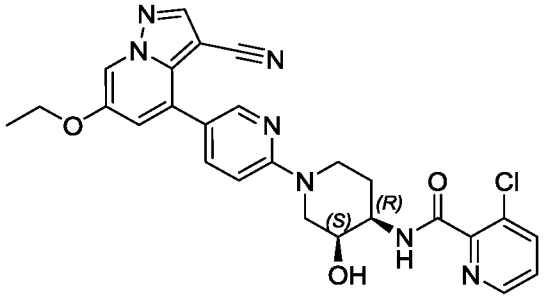
[002675] Приклад 528



[002676] 3-хлоро-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)піколінамід

[002677] У розчин 4-(6-((3R,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу дигідрохлориду (Приклад 520, стадія 1; 164 мг, 0,3634 ммоль) в ДХМ (2 мл) послідовно додавали DIEA (634,6 мкл, 3,634 ммоль), 3-хлоропіколінову кислоту (229,0 мг, 1,453 ммоль) і HATU (276,3 мг, 0,7267 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища і промивали водою. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (241,1 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 518,1 (M+H).

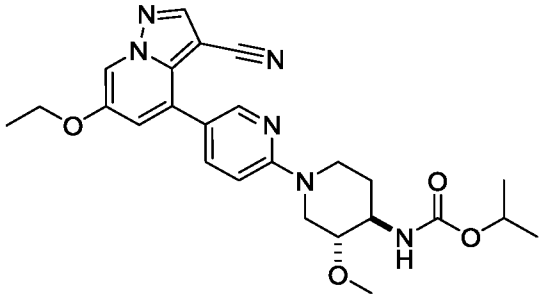
[002678] Приклад 529



[002679] 3-хлоро-N-((3S,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин 4 іл)піколінамід

[002680] У розчин дигідрохлорид 4-(6-((3S,4R)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 521, стадія 1; 161,6 мг, 0,3580 ммоль) в ДХМ (2 мл) послідовно додавали DIEA (625,3 мкл, 3,580 ммоль), 3-хлоропіколінову кислоту (225,6 мг, 1,432 ммоль) і HATU (272,3 мг, 0,7161 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища і промивали водою. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (241,1 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 518,1 (M+H).

[002681] Приклад 530

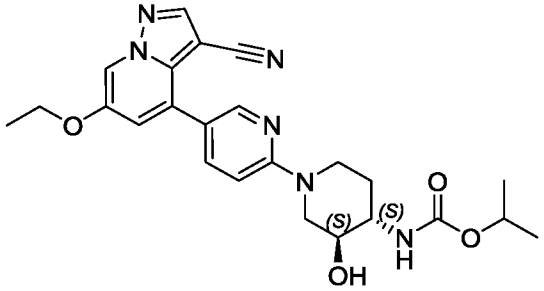


[002682] Транс-ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)карбамат

[002683] У розчин транс-4-(6-(4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-

етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 511; 50 мг (0,13 ммоль) і DIEA (4,45 мкл, 0,0255 ммоль) в ДХМ (500 мкл) додавали ізопропілкарбонохлоридат (2,34 мг, 0,0191 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-80% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (6,3 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 479,15 (M+H).

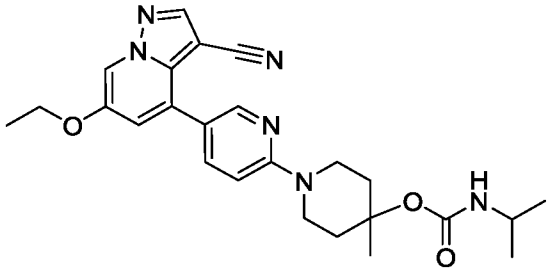
[002684] Приклад 531



[002685] Ізопропіл((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат

[002686] Розчин 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 518 ; 50 мг, 0,13 ммоль) і DIEA (120 мкл, 0,69 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемішували протягом 20 хвилин при 0 °C. У холодний розчин додавали ізопропілхлороформіат (33 мкл, 0,26 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-90% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (60 мг, вихід 98%). МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

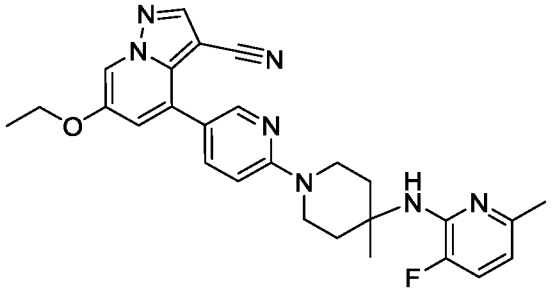
[002687] Приклад 532



[002688] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-ілізопропілкарбамат

[002689] Суміш 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 26,4 мг, 0,0935 ммоль), гідрохлорид 4-метилпіперидин-4 -ілізопропілкарбамату (інтермедіат R24; 50 мг, 0,211 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (400 мг, 1,23 ммоль) в ДМСО (1,0 мл) перемішували протягом ночі при 60 °C. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою, потім екстрагували ДХМ (3x). Об'єднані органічні екстракти сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, потім фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали спочатку хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента), потім за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 0-70% воду/ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розподіляли між ДХМ та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, та двухфазну суміш екстрагували ДХМ (2x). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (2,7 мг, вихід 6%). МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

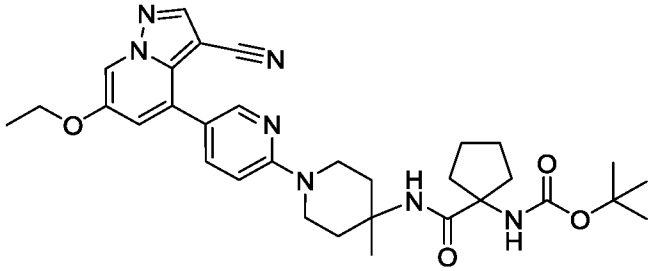
[002690] Приклад 533



[002691] 6-етокси-4(6-(4-((3-флуоро-6-метилпіридин-2-іл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002692] Суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P89, 16,1 мг, 0,0428 ммоль), 2,3-дифлуоро-6-метилпіридину (28,7 мг, 0,222 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (139,3 мг, 0,4277 ммоль) в ДМСО (1,0 мл) перемішували протягом 4 днів при 60 °С. Потім додавали додаткову кількість 2,3-дифлуоро-6-метилпіридину (28,7 мг, 0,222 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Оскільки реакція все ще не прогресувала в достатній мірі, суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали DIEA (кілька крапель). Отриману суміш перемішували протягом 7 днів при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою, потім екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні екстракти сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, потім фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,1 мг, 10% вихід). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

[002693] Приклад 534

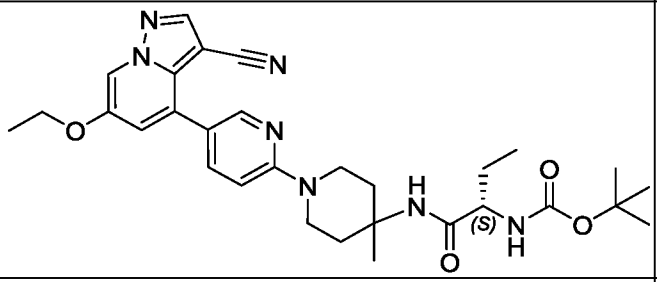
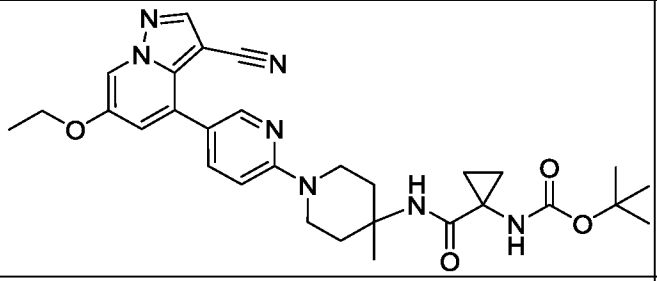
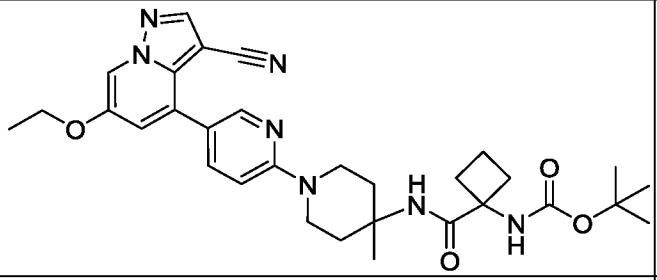
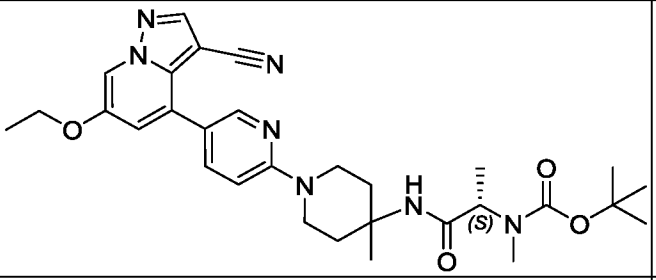
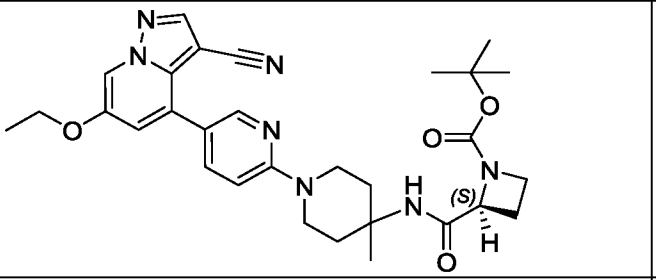
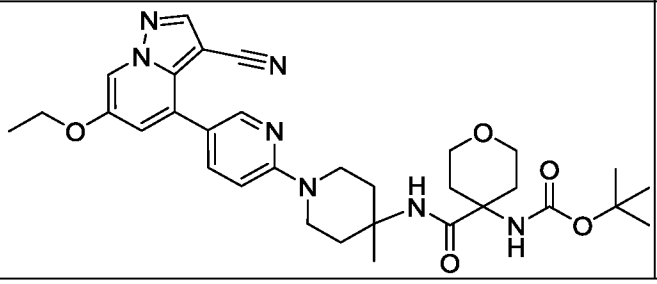


[002694] Трет-бутил(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)циклопентил)карбамат

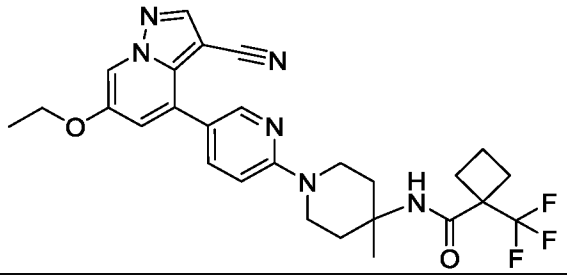
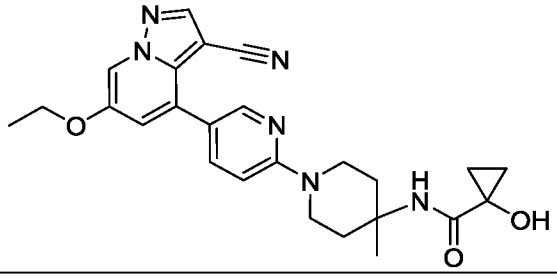
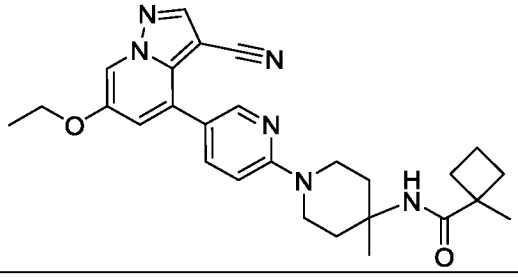
[002695] У розчин 1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопентан-1-карбонової кислоти (24 мг, 0,11 ммоль) в DMA (445 мкл) додавали послідовно HATU (41 мг, 0,11 ммоль), дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P95; 40 мг, 0,089 ммоль) і DIEA (78 мкл, 0,45 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища, а потім фільтрували при зниженому тиску. Тверді речовини промивали DMA (3×0,2 мл) і гептаном (3×0,5 мл), потім сушили при зниженому тиску. Фільтрат упарювали при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-60% ACN у воді як градієнт елюента). Тверді речовини після фільтрації об'єднували з очищеними фракціями після хроматографії з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (50 мг, вихід 96%). МС (apci) m/z = 588,3 (M+H); 610,2 (M+Na).

[002696] Сполуки з таблиці KKK були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в синтезі трет-бутил(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)циклопентил)карбамату (Приклад 534), замінюючи 1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопентан-1-карбонову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Реакції, які давали суспензії, обробляли/очищали, слідуючи способу, який використовувався в синтезі прикладу 534, використовуючи придатний градієнт елюента для хроматографічного очищення фільтрату. Для реакцій, які приводили до отримання розчинів, реакційні суміші безпосередньо піддавали хроматографічній очистці з використанням відповідного градієнта елюента. Будь-який спосіб дозволив отримати очищені зазначені в заголовку сполуки.

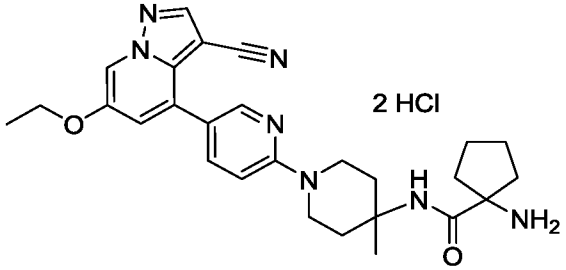
Таблиця ККК

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
535		трет-бутил(S)-(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)аміно)-1-оксобутан-2-іл) карбамат	562,3 (M+H), 584,3 (M+Na)
536		трет-бутил(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)циклопропіл)карбамат	560,2 (M+H), 582,3 (M+Na)
537		трет-бутил(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)циклобутил)карбамат	574,3 (M+H), 596,2 (M+Na)
538		трет-бутил(S)-(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)аміно)-1-оксопропан-2-іл)(метил)карбамат	562,3 (M+H), 584,2 (M+Na)
539		трет-бутил(S)-2-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)азетидин-1-карбоксилат	560,2 (M+H)
540		трет-бутил(4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат	604,3 (M+H), 626,2 (M+Na)

Таблиця ККК

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
541		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбоксамід	527,2 (M+H), 549,2 (M+Na)
542		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-гідроксициклопропан-1-карбоксамід	461,2 (M+H), 483,2 (M+Na)
543		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-метилциклобутан-1-карбоксамід	473,3 (M+H), 495,2 (M+Na)

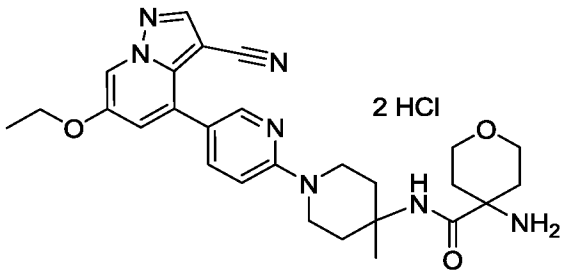
[002697] Приклад 544



[002698] Дигідрохлорид 1-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)циклопентан-1-карбоксамід

[002699] У розчин трет-бутил(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)циклопентил)карбамату (Приклад 534; 45 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (766 мкл) додавали 5-6 н. HCl в ізо-PrOH (306 мкл, 1,5 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суспензію розбавляли MTBE (1 мл) і фільтрували при зниженому тиску. Тверді речовини промивали MTBE (3×1 мл) і сушили при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (26 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 488,3 (M+H); 510,2 (M+Na).

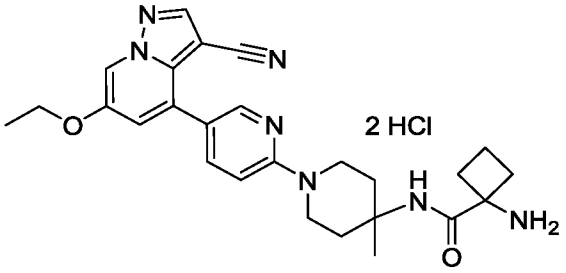
[002700] Приклад 545



[002701] Дигідрохлорид 4-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід

[002702] У розчин трет-бутил(4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамату (Приклад 540; 30 мг, 0,050 ммоль) в ДХМ (497 мкл) додавали 5-6 н. HCl в ізо-PrOH (199 мкл, 0,99 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суспензію розбавляли MTBE (1 мл) і фільтрували при зниженому тиску. Тверді речовини промивали MTBE (3×1 мл) і сушили при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (28 мг, вихід 98%). МС (apci) m/z = 504,3 (M+H); 526,2 (M+Na).

[002703] Приклад 546

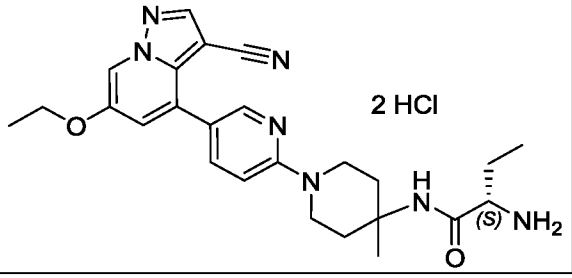


[002704] Дигідрохлорид 1-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)циклобутан-1-карбоксамід

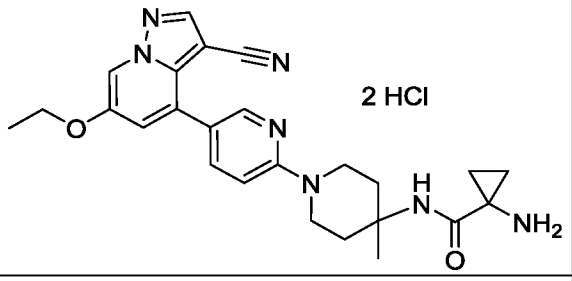
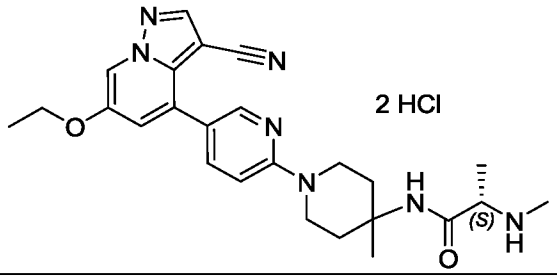
[002705] У розчин трет-бутил(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)циклобутил)карбамату (Приклад 537; 25 мг, 0,044 ммоль) в ДХМ (436 мкл) додавали 5-6 н. HCl в ізо-PrOH (174 мкл, 0,87 ммоль), потім перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (24 мг, вихід 99%). МС (apci) m/z = 474,2 (M+H); 496,2 (M+Na).

[002706] Сполуки з таблиці LLL були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в синтезі дигідрохлорид 1-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)циклобутан-1-карбоксаміду (Приклад 546), замінюючи трет-бутил(1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло [1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин)-4-іл)карбамоїл) циклобутил)карбамат (Приклад 537) на відповідний Boc-захищений амін з таблиці KKK.

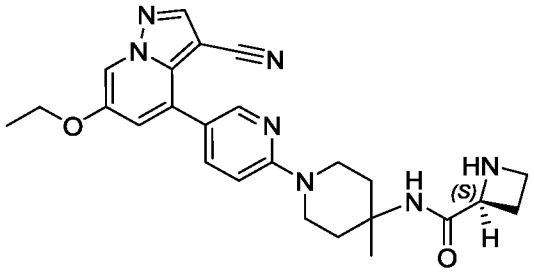
Таблиця LLL

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
547		Дигідрохлорид ((S)-2-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)бутанамід	462,2 (M+H), 484,3 (M+Na)

Таблиця LLL

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
548		Дигідрохлорид 1-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)циклопропан-1-карбоксамід	460,2 (M+H), 482,2 (M+Na)
549		Дигідрохлорид (S)-N(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-(метиламіно) пропанамід	462,2 (M+H)

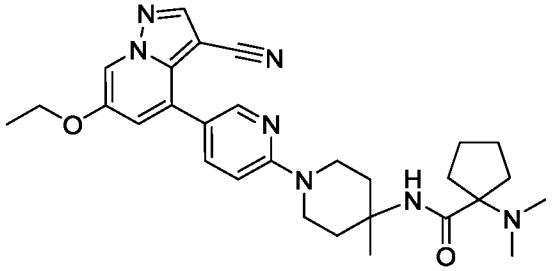
[002707] Приклад 550



[002708] (S)-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)азетидин-2-карбоксамід

[002709] У розчин трет-бутил(S)-2-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)азетидин-1-карбоксилату (Приклад 539; 40 мг, 0,071 ммоль) в ДХМ (357 мкл) додавали ТФК (55 мкл, 0,71 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (0,5 мл) і елюювали через основну смолу (StratoSpheres PI-HCO_3), промиваючи додатковою кількістю MeOH (3×0,5 мл). Об'єднані фільтрати MeOH випаровували при зниженому тиску с отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (apci) m/z = 460,2 (M+H); 482,2 (M+Na).

[002710] Приклад 551



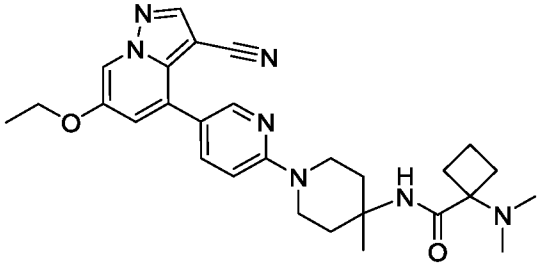
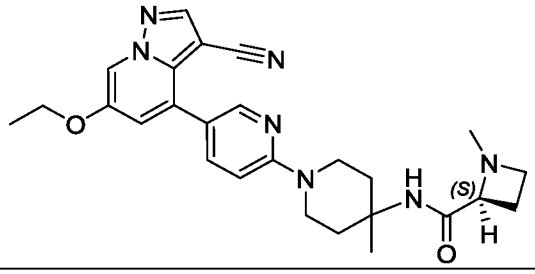
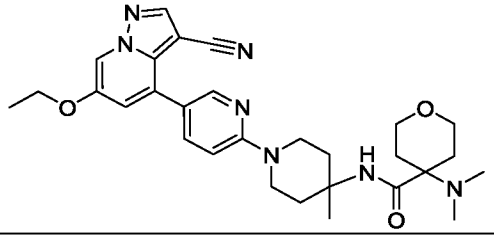
[002711] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-(диметиламіно)циклопентан-1-карбоксамід

[002712] У розчин дигідрохлорид 1-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)циклопентан-1-карбоксаміду (Приклад 544; 24 мг, 0,0428 ммоль) і формальдегіду (37% мас. у воді з 5-15% стабілізатора MeOH; 31,9 мкл, 0,428 ммоль) в ДХМ (428 мкл) додавали $NaBH(AcO)_3$ (45,4 мг, 0,214 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-75% ACN у воді як градієнт елюента) з отриманням

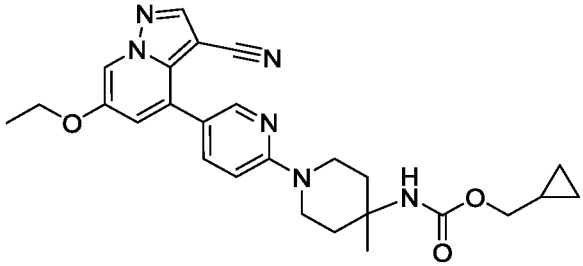
вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 94%). МС (apci) m/z = 516,2 (M+H); 538,2 (M+Na).

[002713] Сполуки з таблиці MMM були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в синтезі N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2)-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-(диметиламіно)циклопентан-1-карбоксаміду (Приклад 551), замінюючи дигідрохлорид 1-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)циклопентан-1-карбоксаміду (Приклад 544) зазначеним аміном. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента виділяли зазначені в заголовку сполуки.

Таблиця MMM

№ Прикладу	Вихідний амін, № Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
552	546		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1-(диметиламіно) циклобутан-1-карбоксамід	502,2 (M+H), 524,2 (M+Na)
553	550		(S)-N(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-1 - метилазетидин-2-карбоксамід	474,2 (M+H), 496,2 (M+Na)
554	545		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4-(диметиламіно) тетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід	532,3 (M+H), 554,3 (M+Na)

[002714] Приклад 555



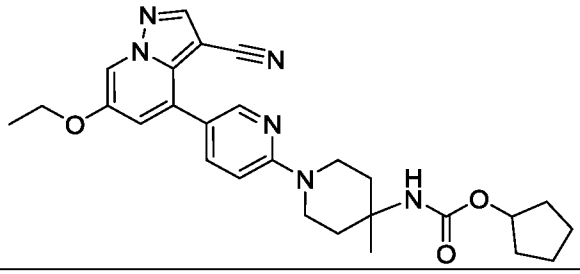
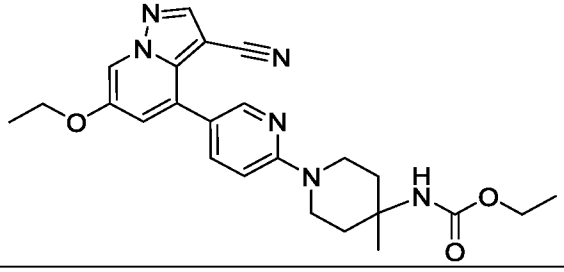
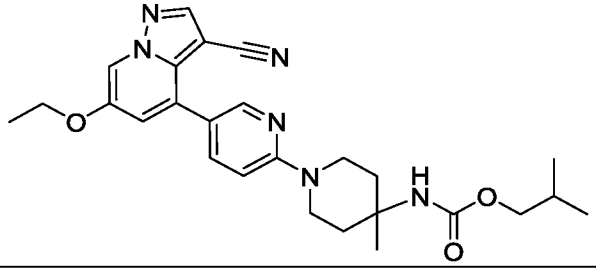
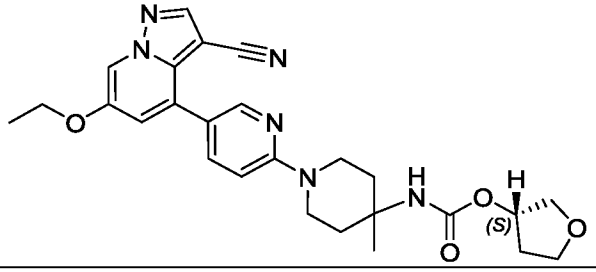
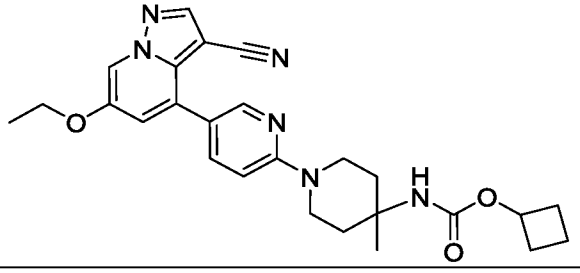
[002715] Циклопропілметил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002716] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P89, 15,9 мг, 0,0422 ммоль) і DIEA (14,6 мкл, 0,0845 ммоль) в ДХМ (500 мкл) додавали циклопропілметилкарбонохлоридат (6,82 мг, 0,0507 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-80% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (13,4 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

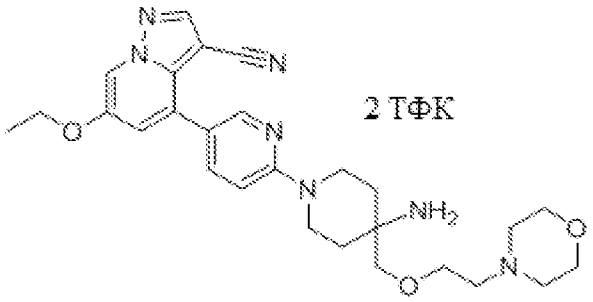
[002717] Сполуки з таблиці NNN були отримані з використанням способу, що аналогічний

описаному при синтезі циклопропілметил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 555), замінюючи циклопропілметилкарбонохлоридат відповідним карбонохлоридатом. Де зазначено (*), карбонохлоридат отримували в ході синтезу, в іншому випадку використовувалися комерційні реагенти. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента виділяли зазначені в заголовку сполуки.

Таблиця NNN

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
556		Циклопентил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат	489,25 (M+H)
557		Етил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат	449,2 (M+H)
558		Ізобутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат	477,2 (M+H)
559 *		(S)-тетрагідрофуран-3-іл (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат	491,2 (M+H)
560 *		Циклобутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат	475,2 (M+H)

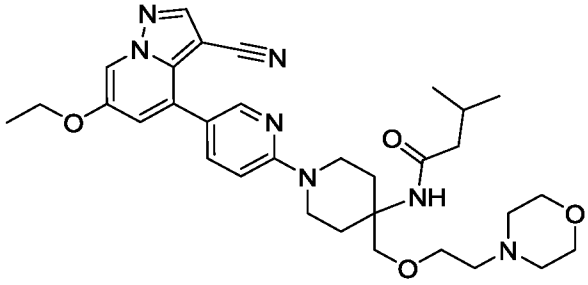
[002718] Приклад 561



[002719] Біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(6-(4-аміно-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002720] У суспензію 4-(6-(4-аміно-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P56, 40 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (2 мл) послідовно додавали NaH (60% мас. в мінеральному маслі; 41 мг, 1,0 ммоль) і 4-(2-хлороетил)морфолін (76 мг, 0,51 ммоль). Після перемішування протягом 4 год при 50 °С реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і виливали у воду (2 мл). Отриману суміш випаровували насухо при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (40 мг, вихід 55%). МС (apci) m/z = 506,3 (M+H).

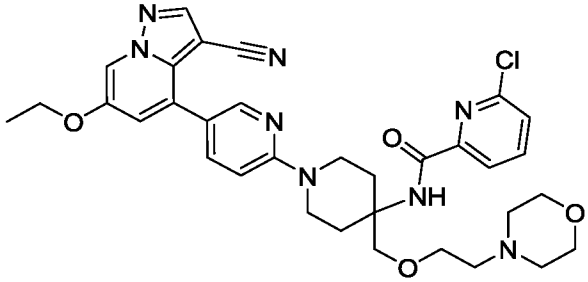
[002721] Приклад 562



[002722] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002723] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 561; 25 мг, 0,030 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) послідовно додавали TEA (8,3 мкл, 0,059 ммоль) і ізовалерілхлорид (4,3 мкл, 0,036 ммоль), потім перемішували протягом 30 хв при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-7% MeOH в ДХМ) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,7 мг, 10% вихід). МС (apci) m/z = 590,3 (M+H).

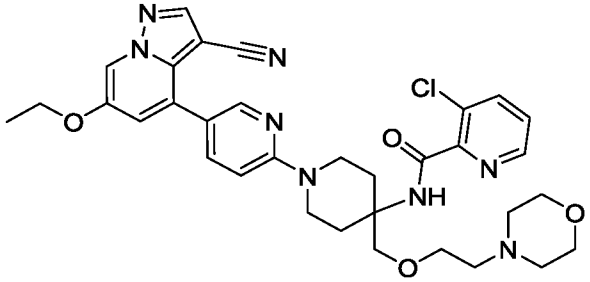
[002724] Приклад 563



[002725] 6-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4-іл)піколінамід

[002726] У суспензію 4-(6-(4-аміно-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 561; 25 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (1 мл) послідовно додавали DIEA (35 мкл, 0,20 ммоль), 6-хлоропіколінову кислоту (16 мг, 0,099 ммоль) і HATU (38 мг, 0,099 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 15 год при температурі навколишнього середовища. Суміш розбавляли EtOAc (20 мл) і послідовно промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та водою. Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (0-7% MeOH у ДХМ) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 645,2 (M+H).

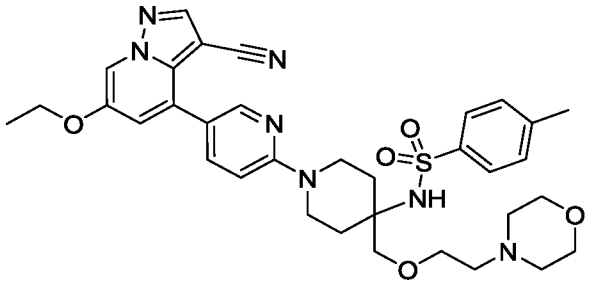
[002727] Приклад 564



[002728] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4-іл)піколінамід

[002729] Зазначену в заголовку сполуку (12 мг, вихід 52%) отримували і обробляли з використанням процедури, аналогічній описаній для 6-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4-іл)піколінаміду (Приклад 563), замінюючи 6-хлоропіколінову кислоту на 3-хлоропіколінову кислоту. МС (apci) m/z = 645,2 (M+H).

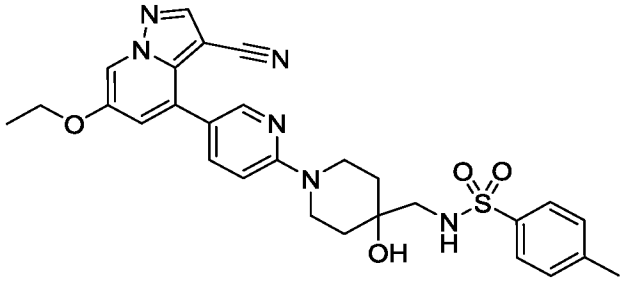
[002730] Приклад 565



[002731] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4-іл)-4-метилбензолсульфонамід

[002732] В інертній атмосфері ($N_{2(г)}$) суспензію 6-етокси-4(6-(1-тозил-1,6-діазаспіро[2,5]октан-6-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат R51; 40 мг, 0,076 ммоль), 2-морфоліноетан-1-олу (30 мг, 0,23 ммоль) і 18-краун-6-(40 мг, 0, 15 ммоль) в DMA (1,5 мл) охолоджували до -10 °C, потім додавали 1 M розчин KOтBu в ТГФ (150 мкл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -10 °C, потім залишали перемішуватися протягом ще 1 г при температурі від -10 °C до 0 °C. Реакційну суміш виливали в насичений $NH_4Cl_{(водн.)}$ та розбавляли водою (2 мл). Отриману суспензію фільтрували. Тверді речовини промивали водою (20 мл), потім сушили при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (38 мг, вихід 76%). МС (apci) m/z = 660,3 (M+H).

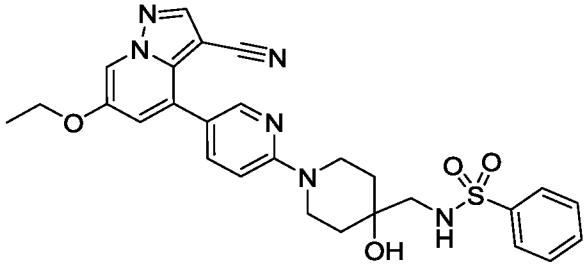
[002733] Приклад 566



[002734] N-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил)-4-метилбензолсульфонамід

[002735] Розчин 6-етокси-4(6-(1-тозил-1,6-діазаспіро[2,5]октан-6-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат R51; 26 мг, 0,049 ммоль) в діоксані (2 мл) і 2 M $H_2SO_{4(водн.)}$ (1 мл, 2,00 ммоль) перемішували протягом 15 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш виливали в 2 M $K_2CO_{3(водн.)}$ (5 мл) та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували, випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з MTBE і фільтрували. Зібрані тверді речовини очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-70% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (17 мг, вихід 63%). МС (apci) m/z = 547,2 (M+H).

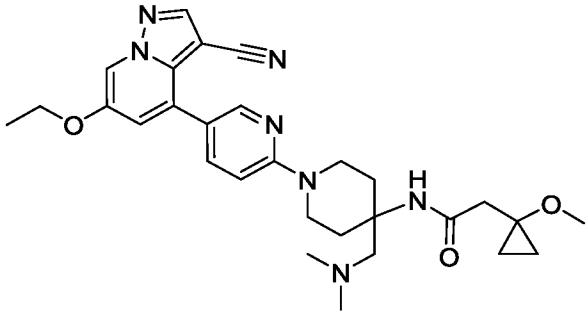
[002736] Приклад 567



[002737] N-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил)бензолсульфонамід

[002738] Розчин 6-етокси-4(6-(1-(фенілсульфоніл)-1,6-діазаспіро[2,5]октан-6-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат R52; 10,5 мг, 0,0204 ммоль) в діоксані (2 мл) і 2 М $H_2SO_{4(водн.)}$ (0,5 мл, 1,00 ммоль) перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш виливали в 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (5 мл) і розбавляли водою. Отриману суспензію екстрагували ДХМ. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,8 мг, 17% вихід). МС (apci) m/z = 533,2 (M+H).

[002739] Приклад 568



[002740] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-2-(1-метоксициклопропіл)ацетамід

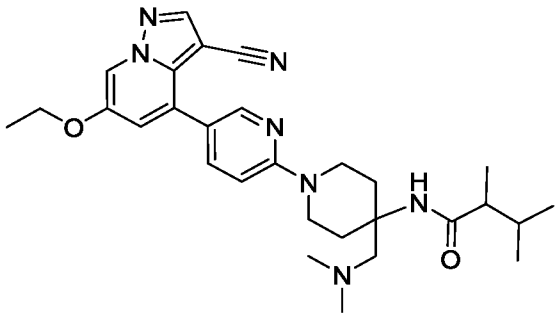
[002741] Стадія 1: Отримання етил 2-циклопропіліденацетату. У розчин ((1-етоксициклопропіл)окси)триметилсілану (2,30 мл, 11,5 ммоль) в толуолі (29 мл) додавали (карбоетоксиметилен)трифенілфосфоран (4,20 г, 12,0 ммоль) і бензенову кислоту (1, 54 г, 12,6 ммоль), потім перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (від 0 до 50% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (1,1 г, 75%).

[002742] Стадія 2: Одержання 2-(1-метоксициклопропіл)оцтової кислоти. До розчину етил-2-циклопропіліденацетату (0,50 г, 3,96 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали триметилфосфін (0,0205 мл, 0,198 ммоль). Реакційну посудину герметизували і нагрівали при 45 °С протягом 3 днів. Після видалення більшої частини розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в MeOH і додавали NaOH (2 н., водн.; 3,96 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш спочатку випаровували, потім розбавляли водою (5 мл) і промивали EtOAc (2x). Після поділу фаз водний шар підкислювали до pH ~ 2, а потім екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи вказаний в заголовку продукт (0,2 г, 39%).

[002743] Стадія 3: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-2-(1-метоксициклопропіл)ацетаміду. У суміш 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 32,2 мг, 0,0768 ммоль), 2-(1-метоксициклопропіл)оцтової кислоти (10 мг, 0,077 ммоль) і HATU (73,0 мг, 0,192 ммоль) в ДХМ (154 мкл) додавали DIEA (134 мкл, 0,768 ммоль), потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% вода: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажану сполуку, об'єднували, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при

зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (26 мг, вихід 64%). МС (apci) m/z = 532,3 (M+H).

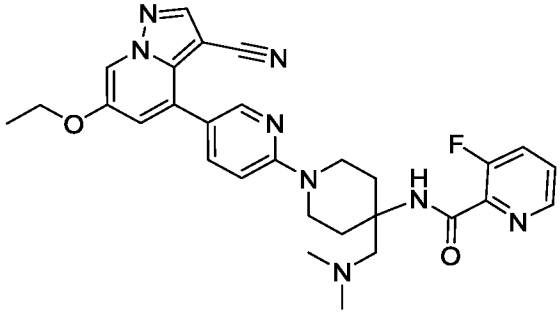
[002744] Приклад 569



[002745] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-2,3-диметилбутанамід

[002746] Зазначену в заголовку сполуку (21 мг, вихід 43%) отримували і обробляли, використовуючи методику, аналогічну описаній для N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4)іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-2-(1-метоксициклопропіл)ацетаміду (Приклад 568), замінюючи 2-(1-метоксициклопропіл)оцтову кислоту на 2,3-диметилбутанову кислоту. МС (apci) m/z = 518,3 (M+H).

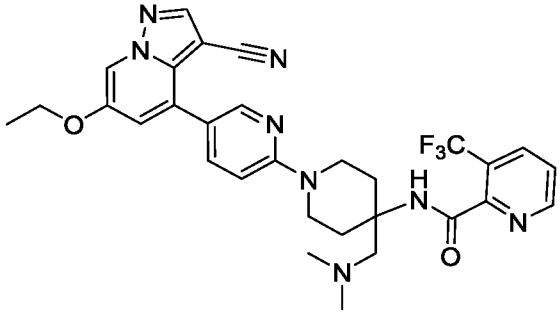
[002747] Приклад 570



[002748] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-флуоропіколінамід

[002749] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 50 мг, 0,119 ммоль) в ДМСО (795 мкл) додавали послідовно 3-флуоропіколінову кислоту (0,0252 г, 0,179 ммоль), DIEA (93,4 мкл, 0,536 ммоль) і HATU (90,6 мг, 0,238 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім розподіляли між EtOAc і водою. Органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% воду: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК розчиняли в ДХМ і послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (40,1 мг, вихід 62%). МС (apci) m/z = 543,3 (M+H).

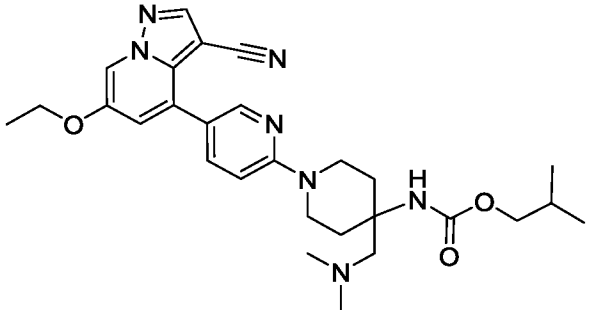
[002750] Приклад 571



[002751] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-(трифлуорометил)піколінамід

[002752] Зазначену в заголовку сполуку (24 мг, вихід 34%) отримували, обробляли і очищали з використанням процедури, аналогічній описаній для N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин)-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-флуоропіколінаміду (Приклад 570), замінюючи 3-флуоропіколінову кислоту на 3-(трифлуорометил)піколінову кислоту. МС (apci) m/z = 593,3 (M+H).

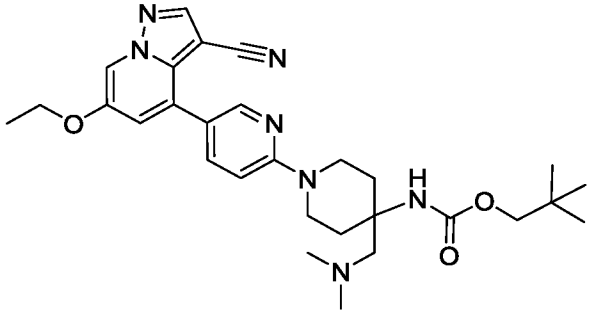
[002753] Приклад 572



[002754] Ізобутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002755] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 30 мг, 0,072 ммоль) і TEA (20 мкл, 0,14 ммоль) в ДХМ (715 мкл) додавали ізобутилхлороформіат (9,4 мкл, 0,072 ммоль), і отриману суміш перемішували протягом 6 днів при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% вода: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ: ізо-PrOH, потім послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 81%). МС (apci) m/z = 520,3 (M+H).

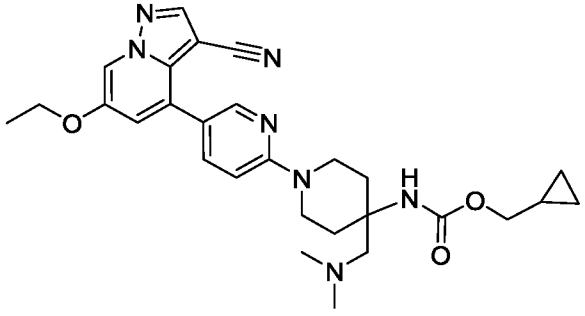
[002756] Приклад 573



[002757] Неопентил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002758] Зазначену в заголовку сполуку (18 мг, вихід 44%) було отримано, оброблено та очищено з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для ізобутил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 572), замінюючи ізобутилхлороформіат неопентилхлороформіатом. МС (apci) m/z = 534,4 (M+H).

[002759] Приклад 574

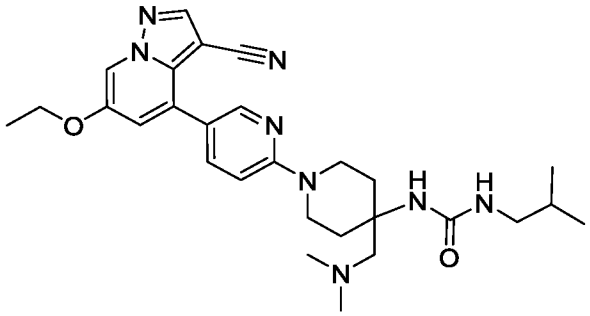


[002760] Циклопропілметил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-

((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002761] Зазначену в заголовку сполуку (21 мг, вихід 57%) було отримано, оброблено та очищено з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для ізобутил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 572), замінюючи ізобутилхлороформіат (1 еквівалент) циклопропілметилхлороформіатом (1,2 еквівалента). МС (apci) m/z = 518,3 (M+H).

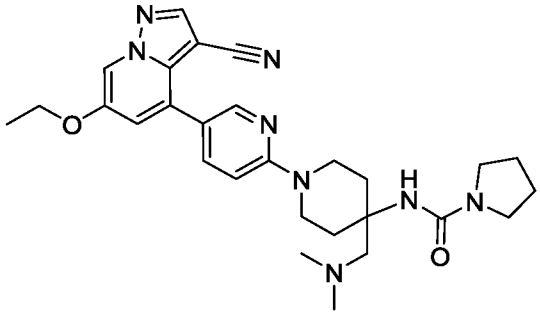
[002762] Приклад 575



[002763] 1-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-ізобутилсечовина

[002764] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P72, 30 мг, 0,072 ммоль) і DIEA (125 мкл, 0,715 ммоль) в DMA (1,4 мл) додавали 4-нітрофенілхлороформіат (17,3 мг, 0,0858 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища перед додаванням ізобутиламіну (35,5 мкл, 0,358 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% вода: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ізо-PrOH, потім послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (1x) та насиченим розчином хлориду натрію (2x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (35 мг, вихід 94%). МС (apci) m/z = 519,3 (M+H).

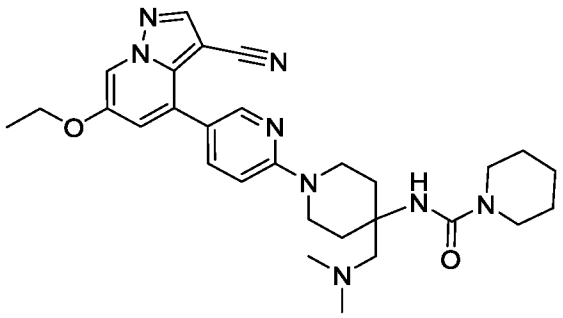
[002765] Приклад 576



[002766] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)піролідин-1-карбоксамід

[002767] Зазначену в заголовку сполуку (25 мг, вихід 68%) отримували за методикою, яка являє собою подібною до тієї, що описана для 1-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл))піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-ізобутилсечовини (Приклад 575), замінюючи ізобутиламін (5 еквівалентів) на піролідин (1 еквівалент). Охолоджену реакційну суміш розбавляли водою, потім екстрагували EtOAc. EtOAc-екстракти промивали послідовно водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску перед використанням стадій очищення/звільнення від основи, які подібні до тих, що використовуються в прикладі 575. МС (apci) m/z = 517,3 (M+H).

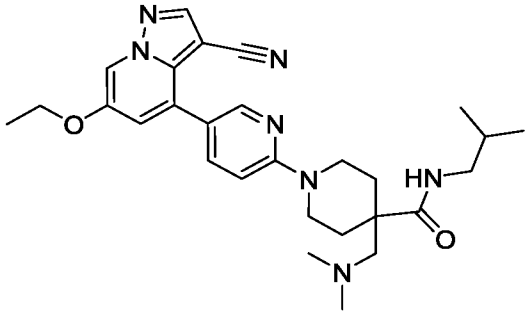
[002768] Приклад 577



[002769] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)піперидин-1-карбоксамід

[002770] Зазначену в заголовку сполуку (25 мг, вихід 68%) отримували за методикою, яка являє собою подібною до тієї, що описана для 1-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл))піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-ізобутилсечовини (Приклад 575), замінюючи ізобутиламін (5 еквівалентів) піперидином (1 еквівалент). Для обробки охолоджену реакційну суміш розбавляли водою, потім екстрагували EtOAc. EtOAc-екстракти промивали послідовно водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску перед використанням стадій очищення/звільнення від основи, які подібні до тих, що використовуються в прикладі 575. МС (apci) m/z = 531,3 (M+H).

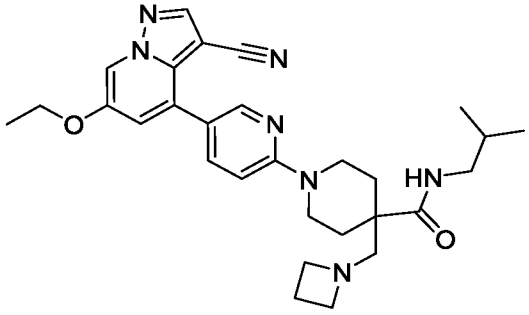
[002771] Приклад 578



[002772] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((диметиламіно)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002773] У розчин гідрохлорид диметиламіну (41,7 мг, 0,511 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) додавали триетиламін (69,3 мкл, 0,511 ммоль) і перемішували протягом 5 хвилин при температурі навколишнього середовища перед введенням 1-(5-(3-ціано-6)-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76, 48,5 мг, 0,102 ммоль). В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (108 мг, 0,511 ммоль), перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% води-ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (23,1 мг, 45% вихід) МС (apci) m/z = 504,3 (M+H).

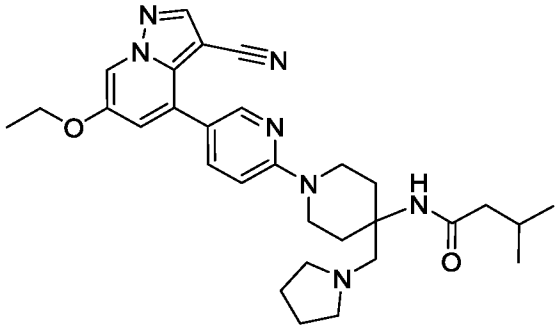
[002774] Приклад 579



[002775] 4-(Азетидин-1-ілметил)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002776] У розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76),58,6 мг, 0,123 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) додавали послідовно азетидин (41,6 мкл, 0,617 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (131 мг, 0,617 ммоль), і перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% води: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розподіляли між сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (42,8 мг, вихід 57%). МС (apci) m/z = 516,4 (M+H).

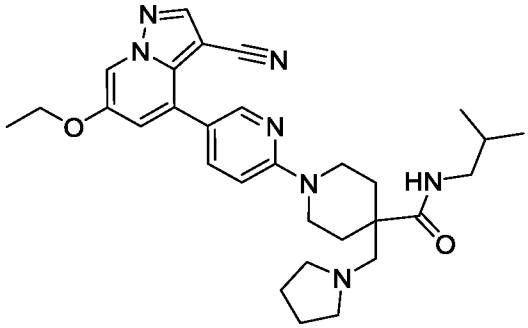
[002777] Приклад 580



[002778] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піролідин-1-ілметил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002779] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-(піролідин-1-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P97; 30 мг, 0,065 ммоль) і TEA (19 мкл, 0, 13 ммоль) в ДХМ (673 мкл) додавали ізовалерілхлорид (8,2 мкл, 0,067 ммоль), а потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% води: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ:ізо-PrOH, потім послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (1x) та насиченим розчином хлориду натрію (2x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (23 мг, вихід 64%). МС (apci) m/z = 530,4 (M+H).

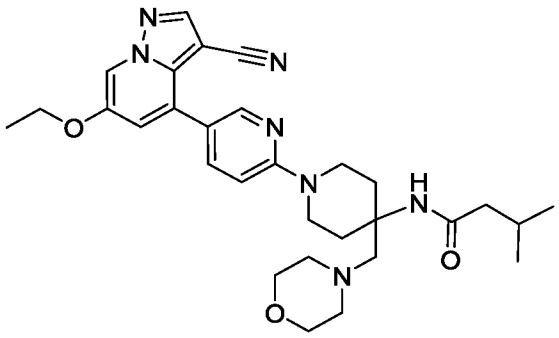
Приклад 581



[002780] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-(піролідин-1-ілметил)піперидин-4-карбоксамід

[002781] У розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76, 54,6 мг, 0,115 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) додавали послідовно піролідин (48,0 мкл, 0,575 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (122 мг, 0,575 ммоль) і перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% води: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розподіляли між сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (44,4 мг, вихід 73%). МС (apci) m/z = 530,2 (M+H).

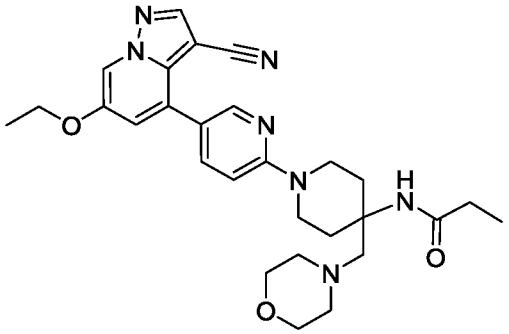
[002782] Приклад 582



[002783] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002784] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P73, 30 мг, 0,065 ммоль) і TEA (18 мкл, 0, 13 ммоль) в ДХМ (650 мкл) додавали ізовалерілхлорид (7,9 мкл, 0,065 ммоль), а потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. У суміш додавали додаткову кількість ізовалерілхлориду (7,9 мкл, 0,065 ммоль) і перемішували протягом додаткових 3 годин. Отриману суміш розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1, а потім екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою (1x) та насиченим розчином хлориду натрію (2x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (35 мг, 99% вихід) МС (apci) m/z = 546,3 (M+H).

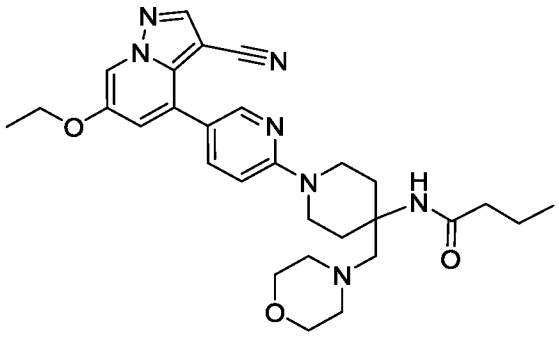
[002785] Приклад 583



[002786] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл) пропіонамід

[002787] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P73, 40 мг, 0,087 ммоль) і TEA (24 мкл, 0, 17 ммоль) в ДХМ (867 мкл) додавали пропіонілхлорид (8,0 мг, 0,087 ммоль), а потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% вода: ACN з 0,1% ТФК). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1, а потім екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою (1x) та насиченим розчином хлориду натрію (2x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (31 мг, 69% вихід) МС (apci) m/z = 518,3 (M+H).

[002788] Приклад 584

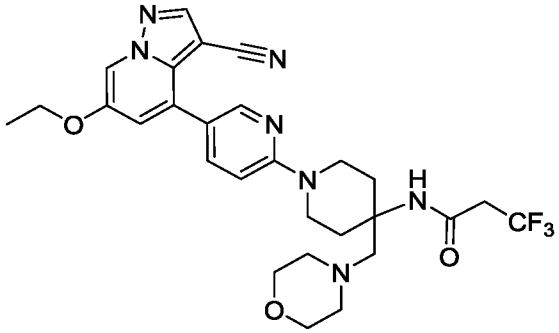


[002789] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-

(морфолінометил)піперидин-4-іл)бутірамід

[002790] Зазначену в заголовку сполуку (29 мг, вихід 63%) отримували, обробляли та очищали, використовуючи процедуру, яка являє собою подібною до тієї, що описана для N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин)-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)пропіонаміду (Приклад 583), замінюючи пропіонілхлорид бутірилхлоридом. МС (apci) m/z = 532,4 (M+H).

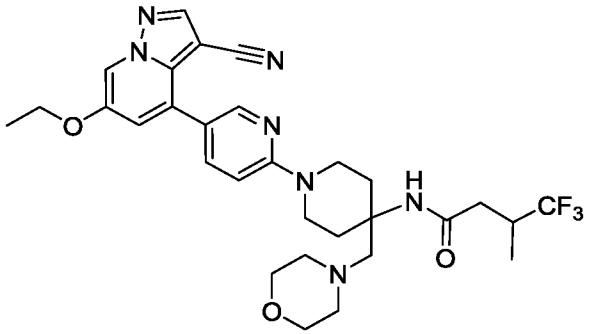
[002791] Приклад 585



[002792] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-3,3,3-трифлуоропропанамід

[002793] Зазначену в заголовку сполуку (29 мг, вихід 47%) було отримано, оброблено та очищено з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин)-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)пропіонаміду (Приклад 583), замінюючи пропіонілхлорид 3,3,3-трифлуоропропіонілхлоридом. МС (apci) m/z = 572,3 (M+H).

[002794] Приклад 586

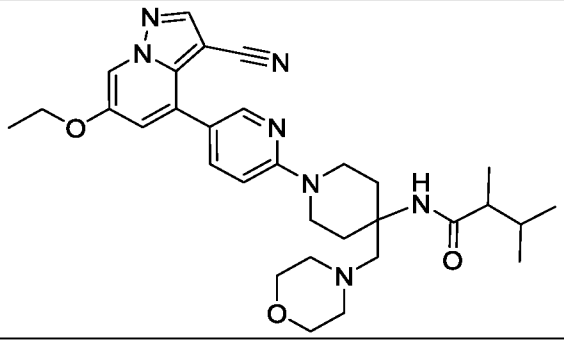
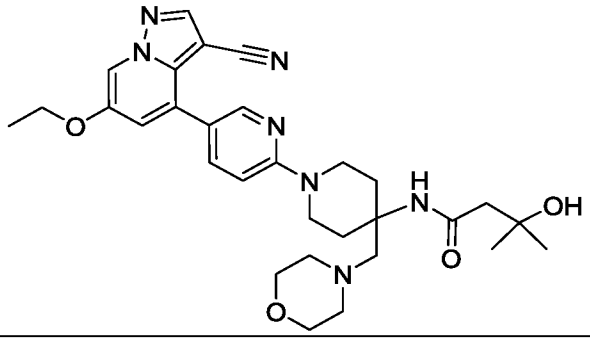
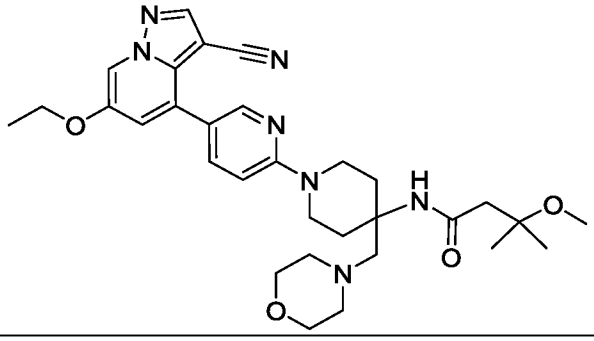
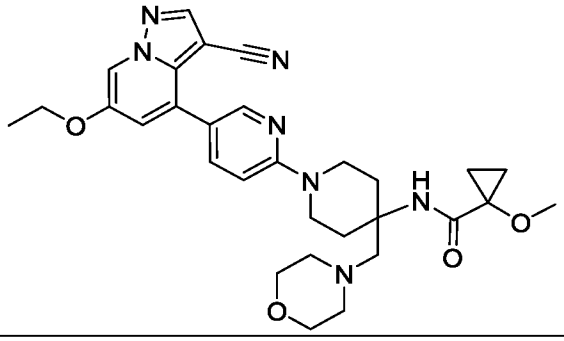


[002795] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-4,4,4-трифлуоро-3-метилбутанамід

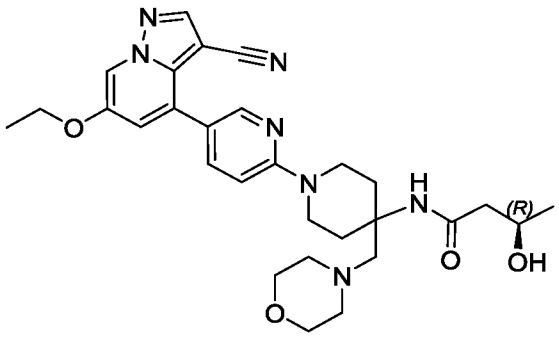
[002796] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P73, 30 мг, 0,065 ммоль), 3-трифлуорометилмасляної кислоти (10 мг, 0,065 ммоль) і HATU (62 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (130 мкл) додавали DIEA (114 мкл, 0,65 ммоль), потім перемішували протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% вода:ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажану сполуку, об'єднували, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (31 мг, вихід 80%). МС (apci) m/z = 600,3 (M+H).

[002797] Сполуки з таблиці ООО були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в синтезі N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-4,4,4-трифлуоро-3-метилбутанаміду (Приклад 586), замінюючи 3-трифлуорометилбутиринову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Де зазначено (*), карбонову кислоту отримували в ході синтезу, в іншому випадку використовували комерційні реагенти. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента виділяли зазначені в заголовку сполуки. У разі, якщо при хроматографії виділили сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки, хроматографія супроводжувалася основною обробкою, як в Прикладі 586.

Таблиця ООО

№ Прик-ладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
587		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-2, 3-диметилбутанамід	560,3 (M+H)
588		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-3-гідрокси-3-метилбутанамід	562,3 (M+H)
589		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-3-метокси-3-метилбутанамід	576,4 (M+H)
590		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-1-метоксициклопропан-1-карбоксамід	560,3 (M+H)

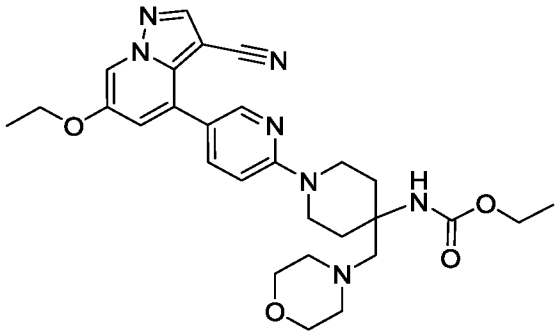
[002798] Приклад 591



[002799] (R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)-3-гідроксибутанамід

[002800] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P73, 30 мг, 0,065 ммоль), (R)-3-гідроксимасляної кислоти (6,8 мг, 0,065 ммоль) і HATU (25 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (650 мкл) додавали DIEA (11 мкл, 0,065 ммоль), потім перемішували протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% вода: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажану сполуку, об'єднували, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (17 мг, вихід 48%). МС (apci) m/z = 548,3 (M+H).

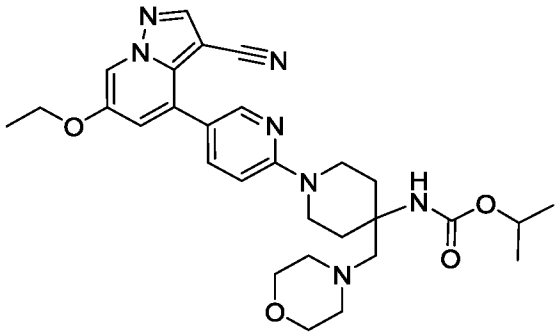
[002801] Приклад 592



[002802] Етил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)карбамат

[002803] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-(морфолінометил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P73, 25 мг, 0,054 ммоль) і DIEA (18,9 мкл, 0,108 ммоль) в ДХМ (500 мкл) додавали етилкарбонохлоридат (7,05 мг, 0,0650 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 40-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (20,5 мг, вихід 70%). МС (apci) m/z = 534,2 (M+H).

[002804] Приклад 593

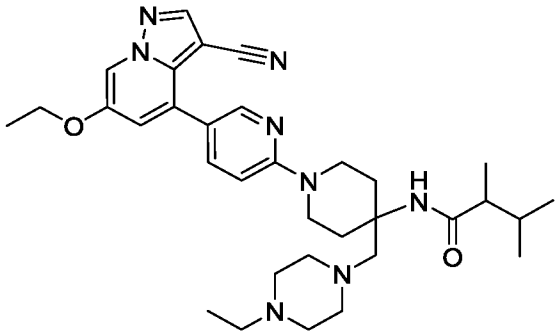


[002805] Ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)карбамат

[002806] Зазначену в заголовку сполуку (22 мг, вихід 64%) було отримано, оброблено та

очищено з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для етил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(морфолінометил)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 592), замінюючи етилкарбонохлоридат на ізопропілкарбонохлоридат. МС (apci) m/z = 548,2 (M+H).

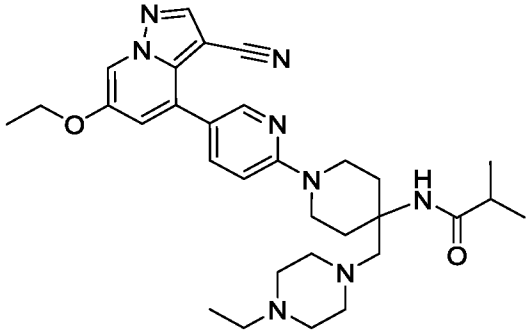
[002807] Приклад 594



[002808] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,3-диметилбутанамід

[002809] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P74, 40 мг, 0,082 ммоль), 2,3-диметилбутанової кислоти (9,5 мг, 0,082 ммоль) і HATU (78 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (164 мкл) додавали DIEA (143 мкл, 0,820 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN:вода з 0,1% ТФК). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ: ізо-PrOH, потім послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, водою та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (18 мг, 37% вихід) МС (apci) m/z = 587,4 (M+H).

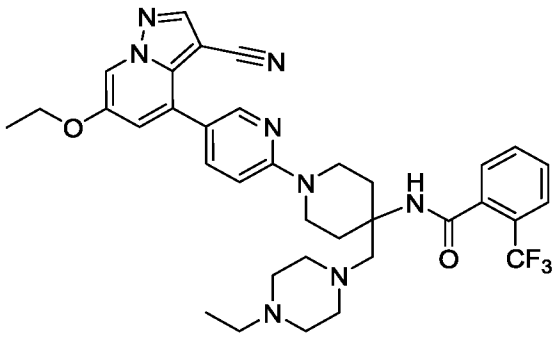
[002810] Приклад 595



[002811] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)ізобутирамід

[002812] У розчин дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P98; 9,5 мг, 0,0169 ммоль), ізомасляної кислоти (1,86 мг, 0,0211 ммоль) і DIEA (14,8 мкл, 0,0846 ммоль) в ДМФА (169 мкл) додавали HATU (8,04 мг, 0,0211) ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% [MeOH з 1% NH_4OH] в EtOAc як градієнт елюента). Очищений залишок розтирали з MTBE, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 95%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

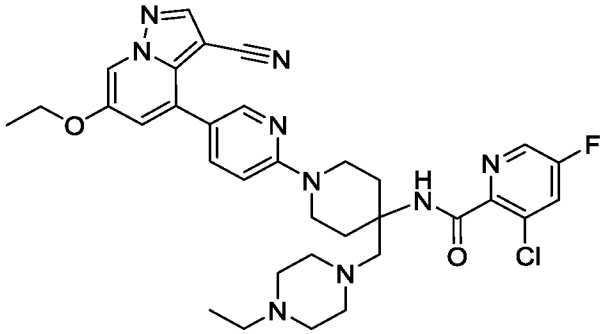
[002813] Приклад 596



[002814] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-(трифлуорометил)бензамід

[002815] Зазначена в заголовку сполука може бути отримана способом, який являє собою подібним до того, що описаний для N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)ізобутіраміду (Приклад 595), замінюючи ізомасляну кислоту 2-(трифлуорометил)бензенової кислотою.

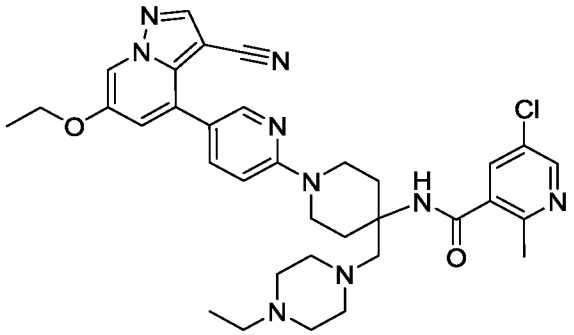
[002816] Приклад 597



[002817] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід

[002818] У розчин 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P74, 23,5 мг, 0,0481 ммоль) в ДМСО (481 мкл) додавали DIEA (42,0 мкл, 0,240 ммоль), 3-хлоро-5-флуоропіколінову кислоту (16,9 мг, 0,0962 ммоль) і HATU (36,6 мг, 0,0962 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (20,6 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 646,3 (M+H).

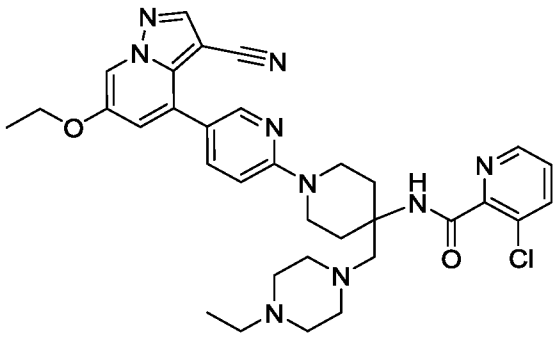
[002819] Приклад 598



[002820] 5-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-метилнікотинамід

[002821] Зазначену в заголовку сполуку (17,2 мг, вихід 56%) було отримано, оброблено та очищено з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоропіколінаміду (Приклад 597), замінюючи 3-хлоро-5-флуоропіколінову кислоту (2 еквівалента) на 5-хлоро-2-метил-3-піридинкарбонову кислоту (1 еквівалент). МС (apci) m/z = 642,4 (M+H).

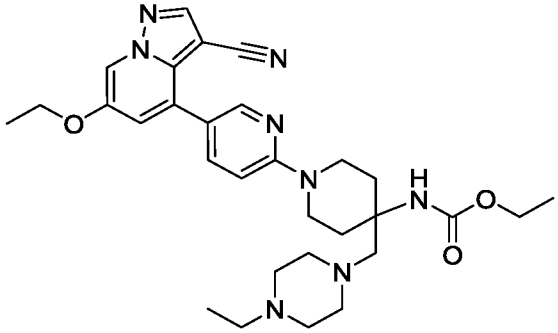
[002822] Приклад 599



[002823] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1 іл)метил)піперидин-4-іл)піколінамід

[002824] У розчин дигідрохлорид 4-(6-(4-аміно-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P98; 31,9 мг, 0,0568 ммоль) в ДМФА (169 мкл) додавали DIEA (9,2 мкл, 0,0568 ммоль), 3-хлоропіколінову кислоту (26,9 мг, 0,170 ммоль) і HATU (43,2 мг, 0,114 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хв при температурі навколишнього середовища, а потім очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 10-25% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (23,4 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 628,3 (M+H).

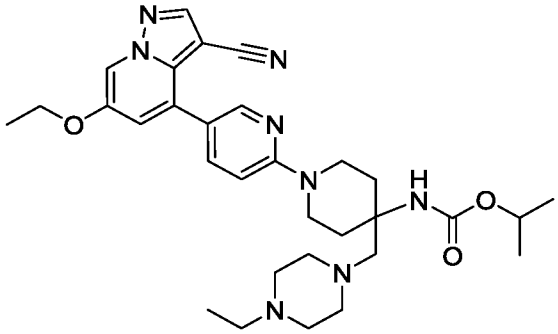
[002825] Приклад 600



[002826] Етил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002827] Зазначену в заголовку сполуку (13,7 мг, вихід 51%) було отримано, оброблено та очищено з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для метил(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 392), замінюючи метилхлороформіат етилхлороформіатом, і реакційну суміш перемішували тільки 1 г перед фільтруванням. МС (apci) m/z = 561,3 (M+H).

[002828] Приклад 601

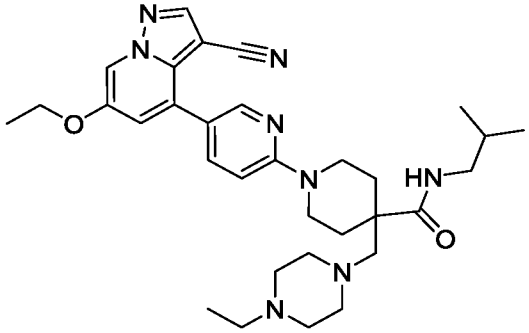


[002829] Ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002830] Зазначену в заголовку сполуку (8,5 мг, 30% вихід) отримували, обробляли і очищали, використовуючи процедуру, яка являє собою подібною до тієї, що описана для метил (1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 392), замінюючи метилхлороформіат на ізопропілхлороформіат, і реакційну суміш перемішували протягом ночі перед фільтруванням.

МС (apci) m/z = 574,4 (M+H).

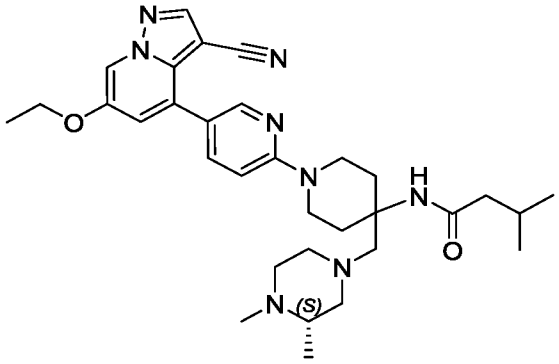
[002831] Приклад 602



[002832] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002833] У розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76, 51,8 мг, 0,109 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) додавали послідовно 1-етилпіперазин (69,3 мкл, 0,546 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (116 мг, 0,546 ммоль) і перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% води:ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розподіляли між сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (32,3 мг, вихід 52%). МС (apci) m/z = 573,4 (M+H).

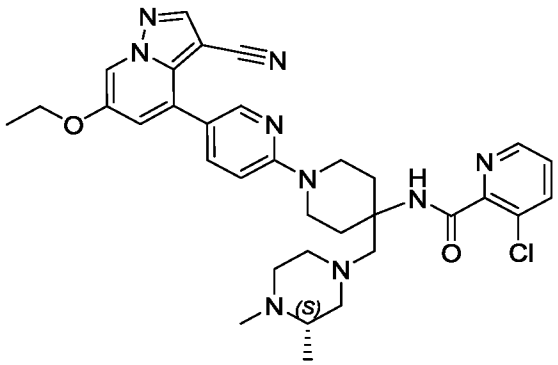
[002834] Приклад 603



[002835] (S)-N(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,4-диметилпіперазин- 1 іл)метил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002836] У розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)-3-метилбутанаміду (інтермедіат P102; 500 мг, 1,189 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали (S)-1,2-диметилпіперазин (інтермедіат R28; 42,6 мг, 0,373 ммоль) і перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (63,2 мг, 0,298 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-20% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (5,4 мг, 12% вихід). МС (apci) m/z = 573,3 (M+H).

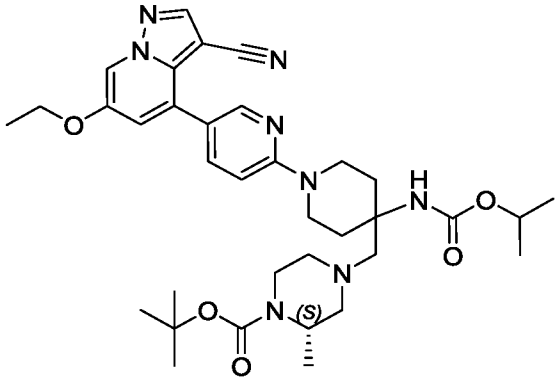
[002837] Приклад 604



[002838] (S)-3- хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)піколінамід

[002839] У розчин (S)-4-(6-(4-аміно-4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P155; 37,0 мг, 0,0757 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали DIEA (132 мкл, 0,757 ммоль), 3-хлоропіколінову кислоту (35,8 мг, 0,227 ммоль) і HATU (57,6 мг, 0,151 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-20% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, випаровували і в отриманий залишок додавали насичений $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували в EtOAc. Органічні екстракти сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,6 мг, вихід 29%). МС (apci) m/z = 628,2 (M+H).

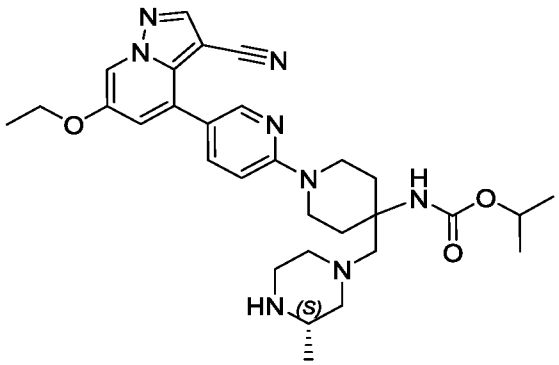
[002840] Приклад 605



[002841] трет-Бутил(S)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат

[002842] У розчин ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P105, 47,8 мг, 0,100 ммоль) в DCE (3 мл) додавали трет-бутил(S)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,502 ммоль) і перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (128 мг, 0,602 ммоль) і перемішували протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та екстрагували водою. Органічні екстракти очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (спочатку використовуючи 0-25% MeOH у ДХМ як градієнт елюента, потім використовуючи 0-40% [MeOH з 1% NH_4OH] в EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (44,5 мг, 63% вихід). МС (apci) m/z = 661,3 (M+H).

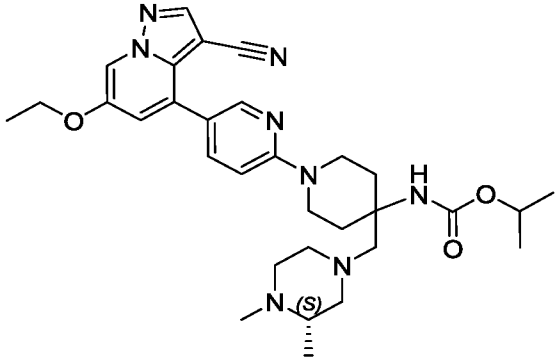
[002843] Приклад 606



[002844] Ізопропіл (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002845] У розчин трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 605; 23,1 мг, 0,0350 ммоль) в діоксані (500 мкл) додавали 12 М $HCl_{(водн.)}$ (5,74 мкл, 0,0699 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год при температурі навколишнього середовища, і потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в суміші ДХМ:ізо-PrOH 4:1, потім екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (21,5 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 561,3 (M+H).

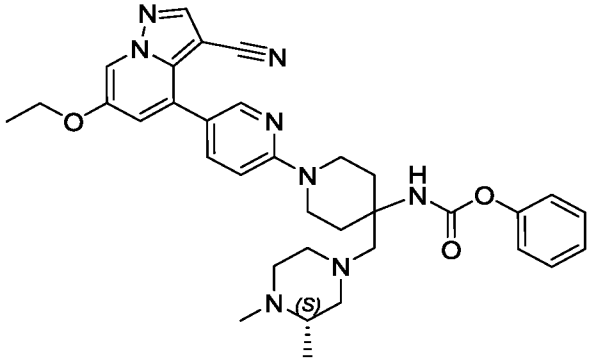
[002846] Приклад 607



[002847] Ізопропіл (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002848] У розчин ізопропіл(S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 606; 12,5 мг, 0,02229 ммоль) в DCE (1,0 мл) додавали формальдегід (37% мас. у воді з 5-15% стабілізатора MeOH; 9,046 мг, 0,1115 ммоль) і перемішували протягом 45 хв при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (28,35 мг, 0,1338 ммоль), перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок суспендували в суміші ДХМ:ізо-PrOH 4:1, а потім фільтрували. Фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (8,7 мг, вихід 64%). МС (apci) m/z = 575,3 (M+H).

[002849] Приклад 608

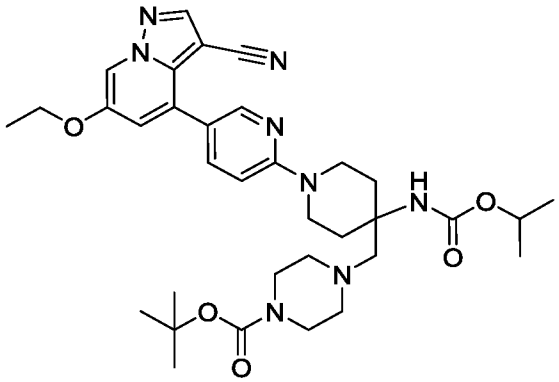


[002850] Феніл (S)-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,4-

диметилпіперазин-1 іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002851] У розчин (S)-4-(6-(4-аміно-4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P155; 33,1 мг, 0,0677 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали DIEA (47,3 мкл, 0,271 ммоль) і фенілкарбонохлоридат (12,8 мкл, 0,102 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли ДХМ. Розчин ДХМ екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-20% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,4 мг, 3% вихід). МС (apci) m/z = 609,3 (M+H).

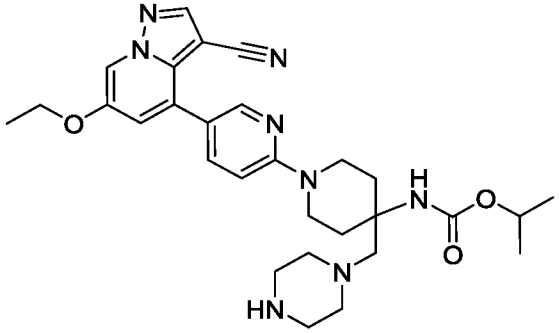
[002852] Приклад 609



[002853] Трет-бутил-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

[002854] У розчин ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P105; 38,9 мг, 0,0816 ммоль) в DCE (1,5 мл) додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (76,0 мг, 0,408 ммоль) і перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (104 мг, 0,490 ммоль) і перемішували протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та екстрагували водою. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (19,7 мг, 37% вихід). МС (apci) m/z = 647,3 (M+H).

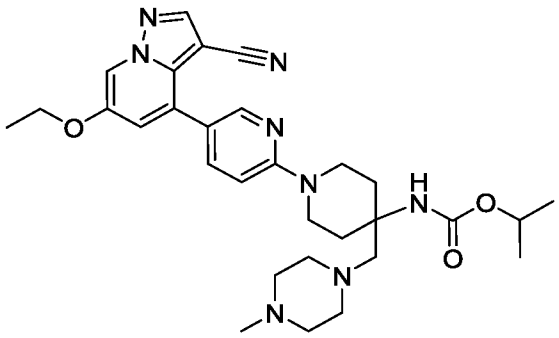
[002855] Приклад 610



[002856] Ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піперазин-1-ілметил)піперидин-4-іл)карбонат

[002857] У розчин трет-бутил-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-карбоксилату (Приклад 609; 14,5 мг, 0,0224 ммоль) в діоксані (500 мкл) додавали 12 M $HCl_{(водн.)}$ (3,68 мкл, 0,0448 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в суміші ДХМ:ізо-PrOH 4:1, потім екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (8,5 мг, 69% вихід) МС (apci) m/z = 547,25 (M+H).

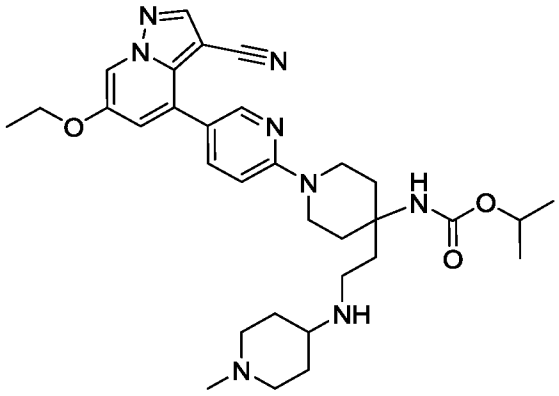
[002858] Приклад 611



[002859] Ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)карбамат

[002860] У розчин ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піперазин-1-ілметил)піперидин-4-іл)карбамату (Приклад 610; 5,7 мг, 0,010 ммоль) в DCE (1,0 мл) додавали формальдегід (37% мас. у воді з 5-15% стабілізатора MeOH; 4,231 мг, 0,05213 ммоль) і перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (13,26 мг, 0,06256 ммоль), перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в ДХМ, потім послідовно екстрагували водою та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Після зворотної екстракції водних екстрактів за допомогою ДХМ, органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-30% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,1 мг, 36% вихід). МС (apci) m/z = 561,3 (M+H).

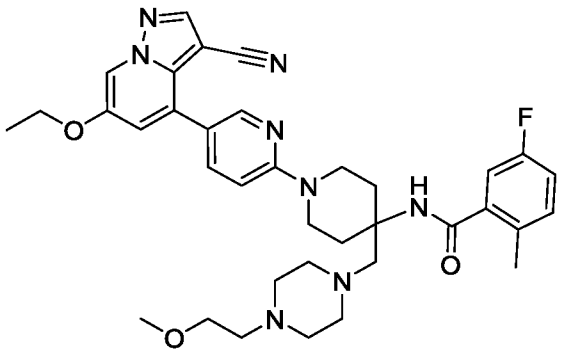
[002861] Приклад 612



[002862] Ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(2-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)етил)піперидин-4-іл)карбамат

[002863] У розчин ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат P105; 35,5 мг, 0,0745 ммоль) в DCE (1,0 мл) додавали 1-метилпіперидин-4-амін (42,5 мг, 0,372 ммоль) і перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (94,7 мг, 0,447 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та екстрагували послідовно водою та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Після зворотної екстракції водних екстрактів за допомогою ДХМ, органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% [MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,3 мг, 5% вихід). МС (apci) m/z = 575,3 (M+H).

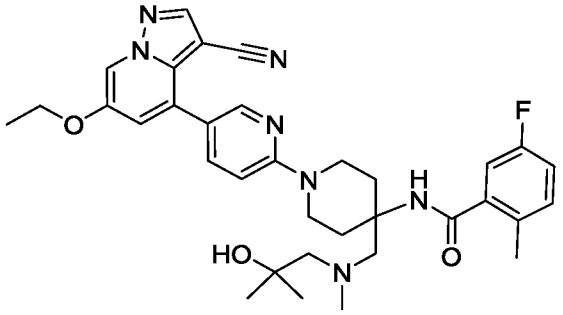
[002864] Приклад 613



[002865] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-(2-метоксиетил)піперазин-1 іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002866] Розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (інтермедіат P70, 33,6 мг, 0,0638 ммоль) і 1-(2-метоксиетил)піперазину (28,5 мкл, 0,191 ммоль) в ДХМ (319 мкл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (20,3 мг, 0,0957 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% [9:1 ДХМ: MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (30,3 мг, вихід 73%). МС (apci) m/z = 655,4 (M+H).

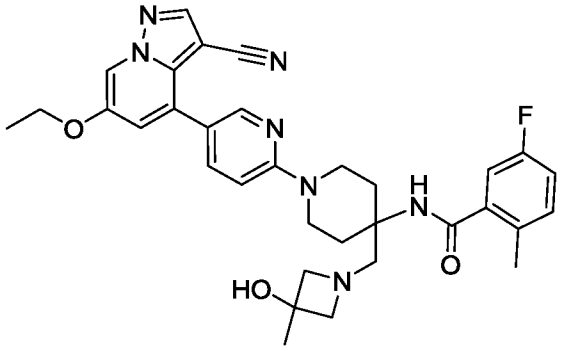
[002867] Приклад 614



[002868] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)аміно)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002869] Розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 381; 30,6 мг, 0,0510 ммоль) і формальдегіду (37% мас. у воді з 5-15% стабілізатора MeOH; 19,2 мкл 0,255 ммоль) в DCE (255 мкл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (108 мг, 0,510 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% [9:1 ДХМ: MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (26,5 мг, вихід 85%). МС (apci) m/z = 614,4 (M+H).

[002870] Приклад 615

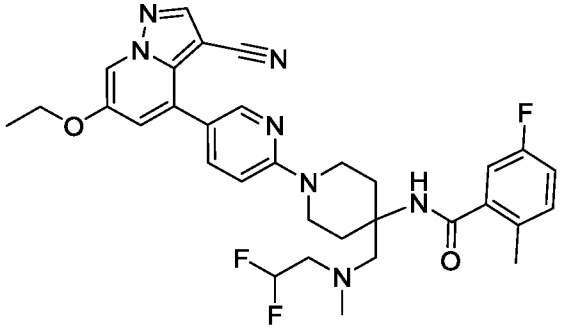


[002871] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3-гідрокси-3-метилазетидин-1 іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002872] Розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-формілпіперидин-4-іл)-5-флуоро2-метилбензаміду (інтермедіат P70, 44,3 мг, 0,0841 ммоль),

гідрохлорид 3-гідрокси-3-метилазетидину (31,2 мг, 0,252 ммоль) і DIEA (44,1 мкл, 0,252 ммоль) в ДХМ (421 мкл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (26,7 мг, 0,126 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% [9:1 ДХМ: MeOH з 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (42,2 мг, вихід 84%). МС (apci) m/z = 598,3 (M+H).

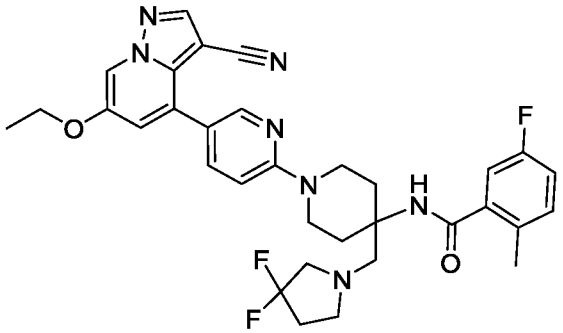
[002873] Приклад 616



[002874] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(((2,2-дифлуороетил)(метил)аміно)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002875] Зазначену в заголовку сполуку (17,5 мг, 35% вихід) отримували, обробляли і очищали з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин)-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 615), замінюючи гідрохлорид 3-гідрокси-3-метилазетидин на гідрохлорид 2,2-дифлуоро-N-метилетанамін. МС (apci) m/z = 606,3 (M+H).

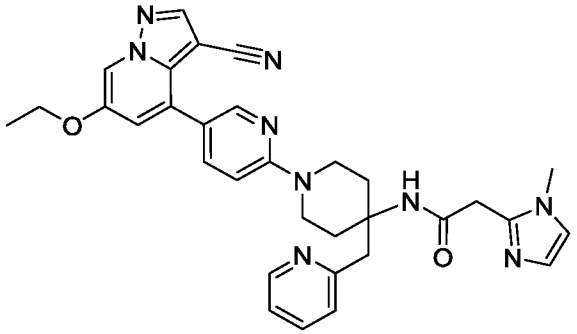
[002876] Приклад 617



[002877] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,3-дифлуоропіролідин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[002878] Зазначену в заголовку сполуку (45,4 мг, вихід 84%) отримували, обробляли і очищали, використовуючи процедуру, яка являє собою подібною до тієї, що описана для N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин)-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 615), замінюючи гідрохлорид 3-гідрокси-3-метилазетидин на гідрохлорид 3,3-дифлуоропіролідин. МС (apci) m/z = 618,3 (M+H).

[002879] Приклад 618



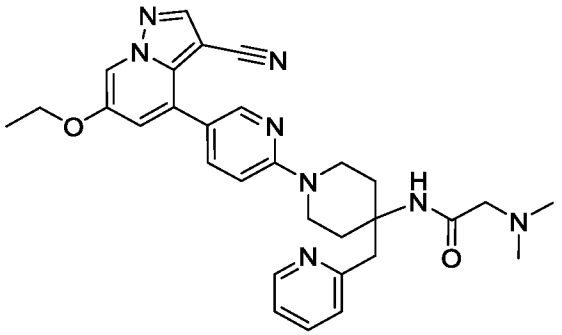
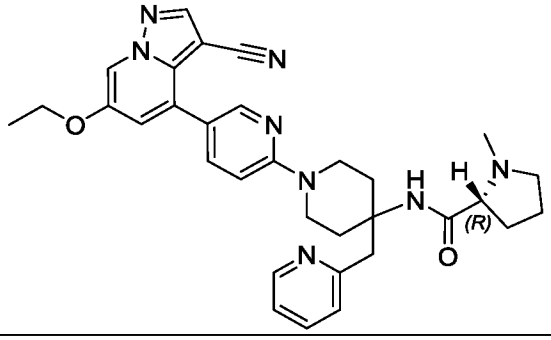
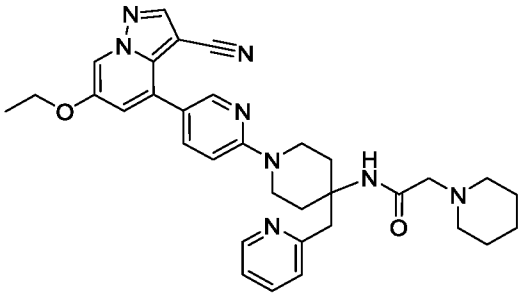
[002880] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)ацетамід

[002881] Розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) 2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетаміду (інтермедіат R33; 92,9 мг, 0,172 ммоль), 6-етокси-4(6-

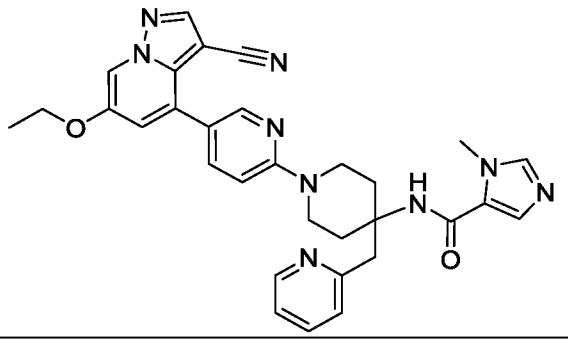
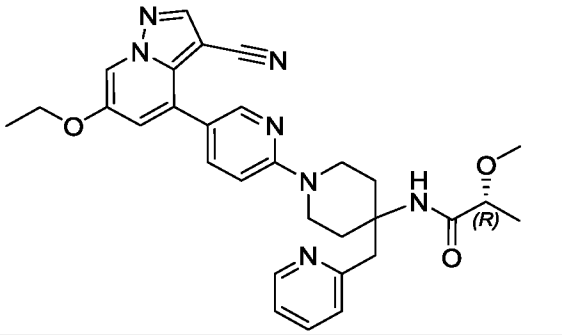
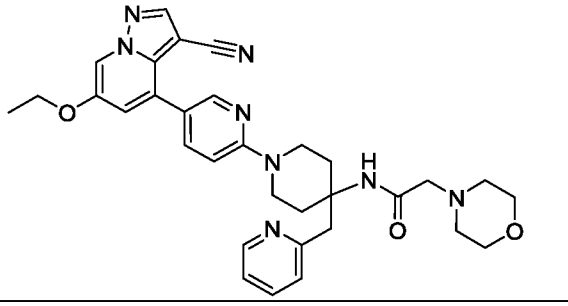
флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 44 мг, 0,156 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (108 мг, 0,779 ммоль) в ДМСО (1039 мкл) перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш фільтрували і фільтрат очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN/воду з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH (5 мл), елюючи через основну смолу (Stratospheres PI-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (34,9 мг, вихід 39%). МС (apci) m/z = 576,3 (M+H).

[002882] Сполуки з таблиці PPP були отримані, оброблені, очищені і очищені від основи використовуючи спосіб, який описаний в синтезі N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин)-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)ацетаміду (Приклад 618), замінюючи біс(2,2,2-трифлуороацетат) 2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-N-(4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетамід (інтермедіат R33) на відповідний амін (1,0-1,5 еквівалента). Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно.

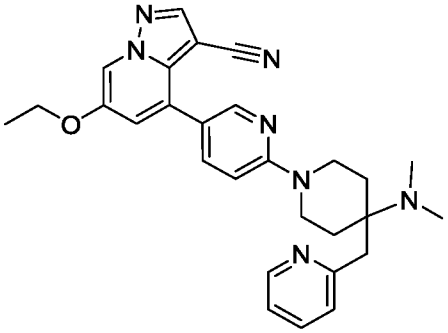
Таблиця PPP

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
619		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(диметиламіно)ацетамід	539,3 (M+H)
620		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-1-метилпіролідин-2-карбоксамід	565,3 (M+H)
621		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(піперидин-1-іл)ацетамід	579,4 (M+H)

Таблиця PPP

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
622		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамід	562,3 (M+H)
623		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-метоксипропанамід	540,2 (M+H)
624		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-морфоліноацетамід	581,3 (M+H)

[002883] Приклад 625

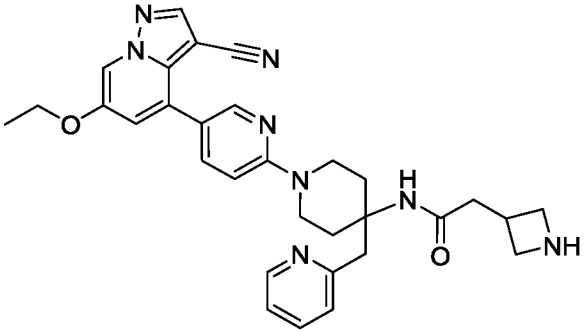


[002884]

[002885] 4-(6-(4-(диметиламіно)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[002886] Розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) N,N-диметил-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-аміну (інтермедіат R29; 71 мг, 0,16 ммоль), 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 30 мг, 0,11 ммоль) і $K_2CO_{3(тв)}$ (73 мг, 0,53 ммоль) в ДМСО (1063 мкл) перемішували протягом 1 години при 100 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш фільтрували і фільтрат очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN/воду з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH (5 мл), елюючи через основну смолу (Stratospheres PI-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 29%). МС (apci) m/z = 482,3 (M+H).

[002887] Приклад 626



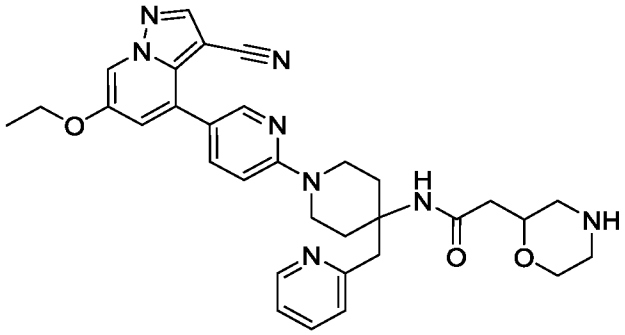
[002888]

[002889] 2-(азетидин-3-іл)-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетамід

[002890] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(2-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилату. У розчин 4-(6-(4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P106; 41 мг, 0,09 ммоль) і 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)оцтової кислоти (21 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) послідовно додавали DIEA (32 мкл, 0,18 ммоль) і HATU (41 мг, 0,11 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли водою та екстрагували ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% [20% MeOH у ДХМ] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (59 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 651 (M+H).

[002891] Стадія 2: Одержання 2-(азетидин-3-іл)-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)ацетаміду. У розчин трет-бутил-3-(2-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин)-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилату (59 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (3,00 мл) додавали ТФК (3,00 мл, 39,2 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища. Суміш розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (3 мл) та екстрагували ДХМ (3×5 мл). Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% [20% MeOH/ДХМ] в ДХМ з подальшим додаванням 0-50% MeOH в (20% MeOH/ДХМ) як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 20%). МС (apci) m/z = 551,2 (M+H).

[002892] Приклад 627



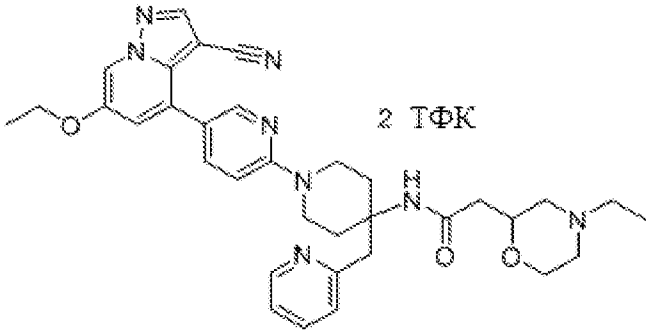
[002893] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(морфолін-2-іл)ацетамід

[002894] Стадія 1: Отримання трет-бутил-2-(2-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)морфолін-4-карбоксаміду. У розчин 4-(6-(4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P106; 32 мг, 0,07 ммоль) і 2-(4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-2-іл)оцтової кислоти (19 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (0,35 мл) послідовно додавали DIEA (25 мкл, 0,14 ммоль) і HATU (32 мг, 0,085 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли водою та екстрагували ДХМ (3×15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали

хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% [20% MeOH у ДХМ] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (48 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 681 (M+H).

[002895] Стадія 2: Отримання N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(морфолін-2-іл)ацетаміду. У розчин трет-бутил-2-(2-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин)-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)морфолін-4-карбоксилату (стадія 1; 48 мг, 0,071 ммоль) в ДХМ (300 мкл) додавали ТФК (300 мкл, 3,92 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 80 хв при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та екстрагували ДХМ (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% MeOH в [20% MeOH/ДХМ] як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (8 мг, 20% вихід). МС (apci) m/z = 581,25 (M+H).

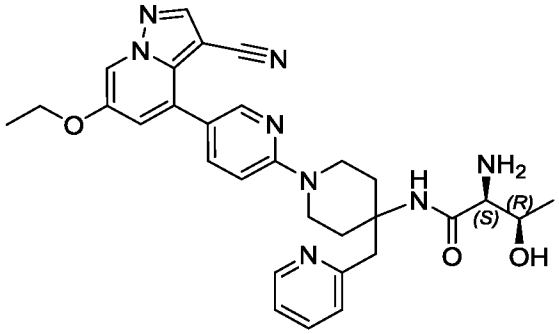
[002896] Приклад 628



[002897] Біс(2,2,2-трифлуороацетат) N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(4-етилморфолін-2-іл)ацетамід

[002898] У розчин N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-2-(морфолін-2-іл)ацетаміду (Приклад 627; 6 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (100 мкл) додавали послідовно ацетальдегід (2 мкл, 0,03 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (11 мг, 0,052 ммоль) і перемішували протягом 2 днів і 19 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували ДХМ (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN:вода з 0,1% ТФК) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,831 мг, 13% вихід). МС (apci) m/z = 609,3 (M+H).

[002899] Приклад 629



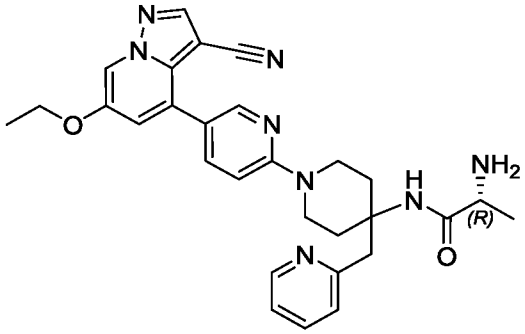
[002900] (2S,3R)-2-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-3-гідроксибутанамід

[002901] Стадія 1: Отримання (9H-флуорен-9-іл)метил((2S,3R)-1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)-3-гідрокси-1-оксобутан-2-іл)карбамату. У розчин 4-(6-(4-аміно-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P106; 7,8 мг, 0,0172 ммоль) в ДХМ (0,35 мл) послідовно додавали HATU (7,85 мг, 0,0206 ммоль), DIEA (3,00 мкл, 0,0172 ммоль) і (((9H-флуорен-9-іл)метокси) карбоніл)-L-треонін (5,87 мг, 0,0172 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску з одержанням неочищеної вказаної в заголовку

сполуки (0,0172 ммоль; передбачуваний кількісний вихід), яку використовували безпосередньо на стадії 2. МС (apci) m/z = 777,3 (M+H).

[002902] Стадія 2: Отримання (2S, 3R)-2-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-3-гідроксибутанаміду. Розчин (9H-флуорен-9-іл)метил((2S,3R)-1-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл))піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)-3-гідрокси-1-оксобутан-2-іл)карбамату (0,0172 ммоль) в суміші морфолін/ДХМ 1:1 об./об. (1 мл) перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища, потім випаровували і очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі (від 5 до 95% ацетонітрил/вода з 0,2% ТФК) з отриманням зазначеного в заголовку продукту після нейтралізації за допомогою смоли HCO_3 Stratosphere (5 мг, вихід 52%). МС (apci) m/z = 555,7 (M+H).

[002903] Приклад 630

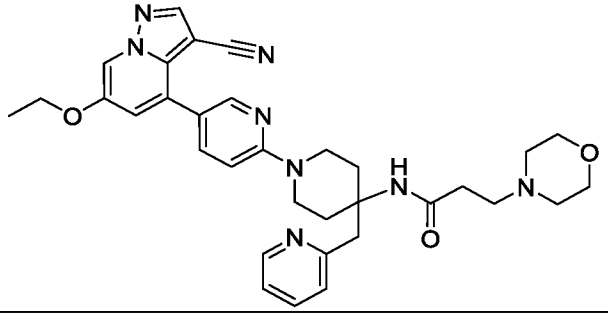


[002904] (R)-2-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2 ілметил)піперидин-4-іл) пропанамід

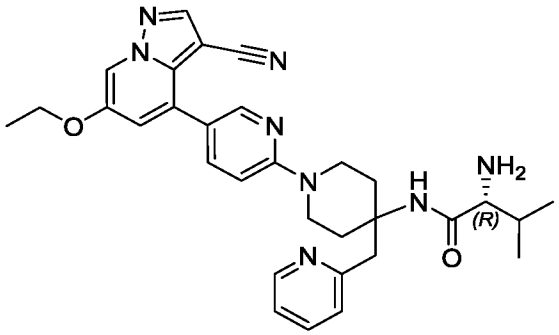
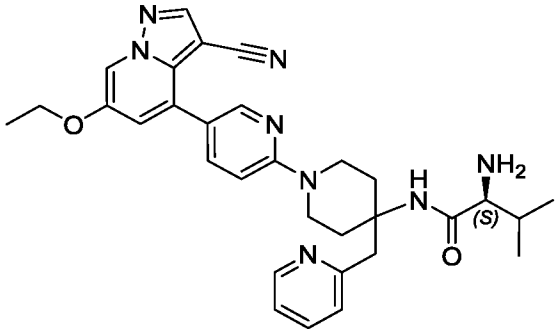
[002905] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) (9H-флуорен-9-іл)метил(R)-(1-оксо-1-((4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)пропан-2-іл)карбамату (інтермедіат R39; 130 мг, 0,182 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) додавали $Cs_2CO_{3(тв)}$ (270 мг, 0,829 ммоль) і 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 46,8 мг, 0,166 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN/воду з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH (5 мл), елюючи через основну смолу (Stratospheres PI-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (30,2 мг, вихід 35%). МС (apci) m/z = 525,2 (M+H).

[002906] Сполуки з таблиці QQQ були отримані, оброблені, очищені і очищені від основи використовуючи спосіб, який описаний в синтезі (R)-2-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)пропанамід (Приклад 630), замінюючи біс(2,2,2-трифлуороацетат) (9H-флуорен-9-іл)метил(R)-(1-оксо-1-((4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)аміно)пропан-2-іл)карбамат (інтермедіат R39) на відповідний амін (1,0-1,5 еквівалента). Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно.

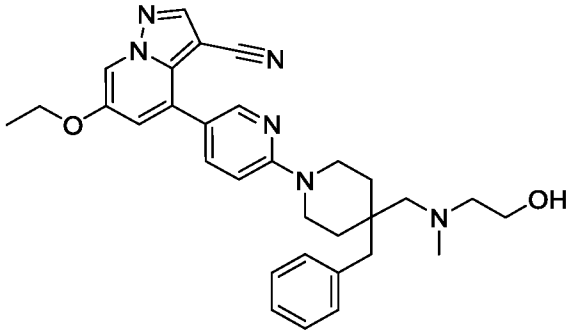
Таблиця QQQ

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
631		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-3-морфолінопропанамід	595,3 (M+H)

Таблиця QQQ

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
632		(R)-2-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2 ілметил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід	553,3 (M+H)
633		(S)-2-аміно-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід	553,3 (M+H)

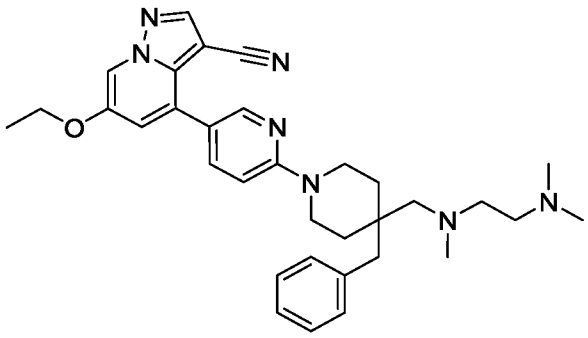
[002907] Приклад 634



[002908] 4-(6-(4-бензил-4-(((2-гідроксиетил)(метил)аміно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002909] Розчин 4-(6-(4-бензил-4-формілпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P77, 10 мг, 0, 0215 ммоль) і 2-(метиламіно)етан-1-олу (13,0 мг, 0,173 ммоль) в DCE (750 мкл) перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім додавали $NaBH(AcO)_3$ (105,9 мг, 0,4997 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 4 днів при температурі навколишнього середовища, після чого додатково вводили 2-(метиламіно)етан-1-ол (13,0 мг, 0,173 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (105,9 мг, 0,4997 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли ДХМ та екстрагували водою (3х). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,8 мг, 16% вихід). МС (apci) m/z = 525,25 (M+H).

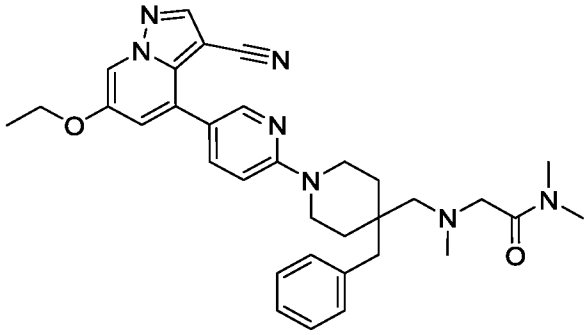
[002910] Приклад 635



[002911] 4-(6-(4-бензил-4-(((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[002912] Розчин 4-(6-(4-бензил-4-формілпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P77, 10,5 мг, 0,0226 ммоль) і N^1,N^1,N^2-тріметилетан-1,2-діаміну (24,1 мг, 0,236 ммоль) в DCE (750 мкл) перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім додавали $NaBH(AcO)_3$ (75 мг, 0,354 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% ДХМ/MeOH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6,0 мг, вихід 48%). МС (apci) m/z = 552,3 (M+H).

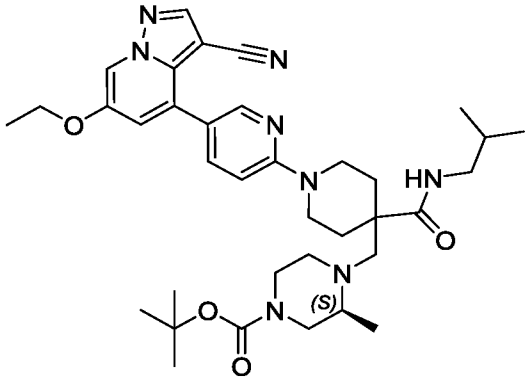
[002913] Приклад 636



[002914] 2-(((4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)метил)(метил)аміно)-N,N-диметилацетамід

[002915] Розчин 4-(6-(4-бензил-4-формілпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P77, 11,4 мг, 0,0245 ммоль) і N,N-диметил-2-(метиламіно)ацетаміду (28,4 мг, 0,245 ммоль) в DCE (750 мкл) перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, потім додавали $NaBH(AcO)_3$ (104 мг, 0,490 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,3 мг, 17% вихід). МС (apci) m/z = 566,25 (M+H).

[002916] Приклад 637



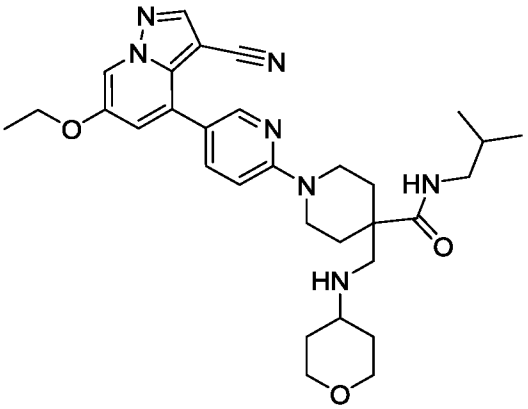
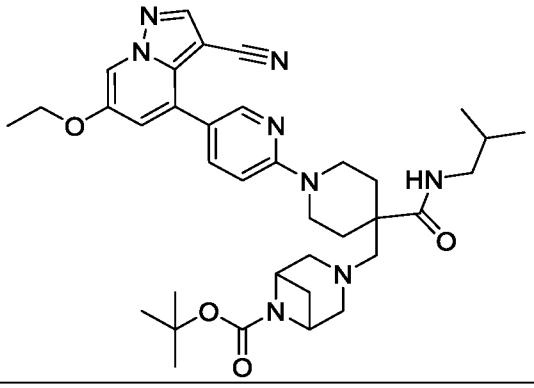
[002917] трет-Бутил(S)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-

(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

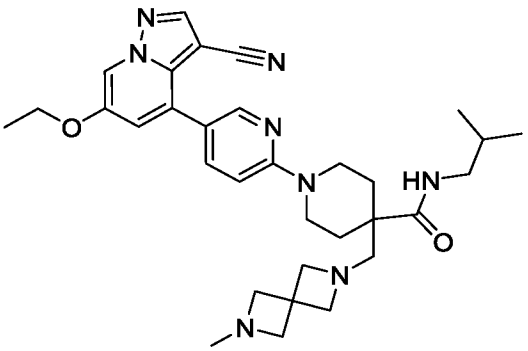
[002918] Розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76), 45,6 мг, 0,0961 ммоль) і трет-бутил(S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (96,22 мг, 0,4804 ммоль) в DCE (1 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі перед додаванням $NaBH(AcO)_3$ (122,2 мг, 0,5765 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 5 днів при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 20-80% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (37,9 мг, вихід 57%). МС (apci) m/z = 659,3 (M+H).

[002919] Сполуки з таблиці RRR були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному при синтезі трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин)-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 637), замінюючи 1-трет-бутил(S)-3- метилпіперазин-1 -карбоксилат на відповідний амін і з використанням 4-6 еквівалентів $NaBH(AcO)_3$. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС і, як такі, тривалість реакції було відповідно скориговано як до, так і після додавання $NaBH(AcO)_3$. Зазначені в заголовку сполуки виділяли після аналогічної водної обробки водою або насиченим розчином хлориду натрію з подальшим хроматографічним очищенням з використанням відповідного градієнта елюента.

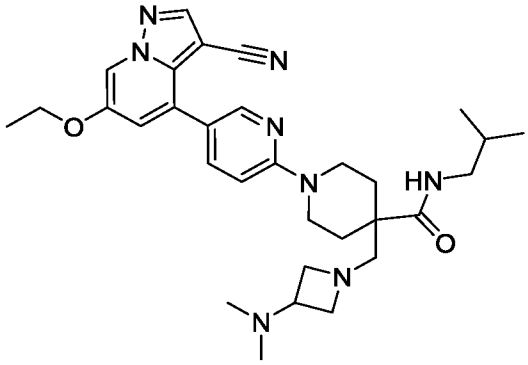
Таблиця RRR

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
638		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)амін)метил)піперидин-4-карбоксамід	560,3 (M+H)
639		трет-бутил-3-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат	657,3 (M+H)

Таблиця RRR

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
640		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((6-метил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід	571,3 (M+H)

[002920] Приклад 641

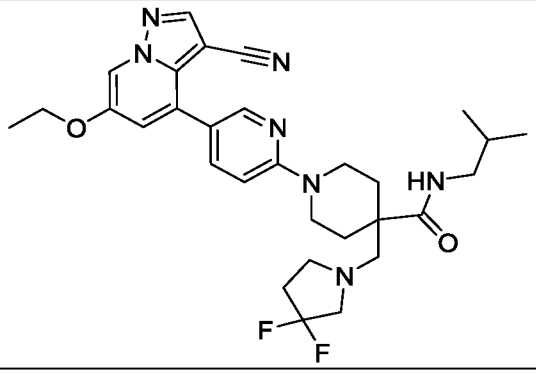
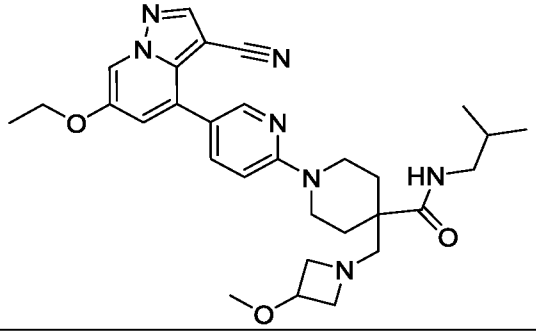
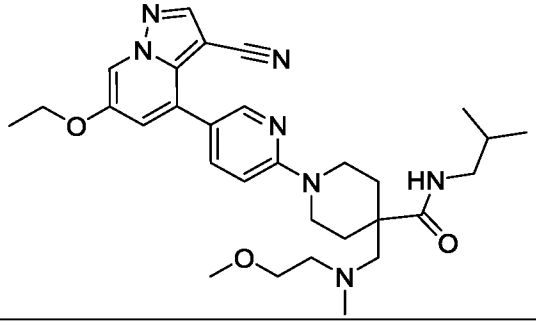
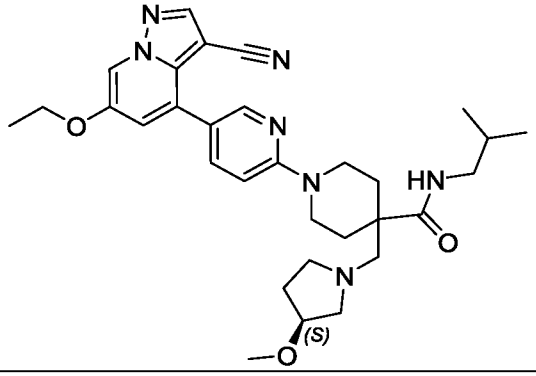


[002921] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3 (диметиламіно)азетидин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

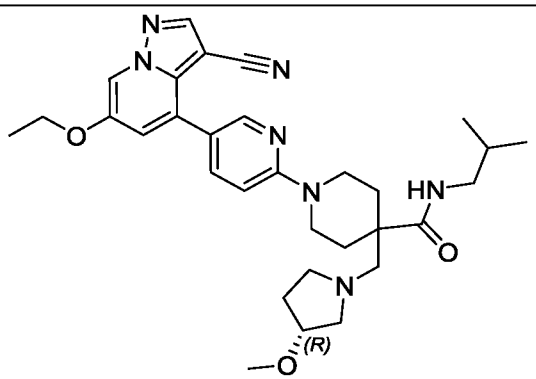
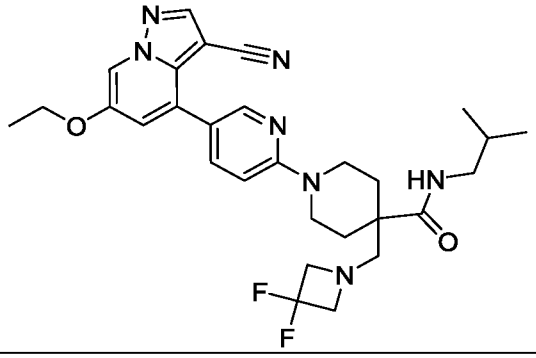
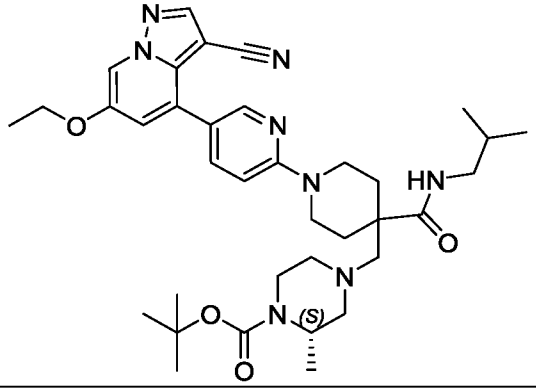
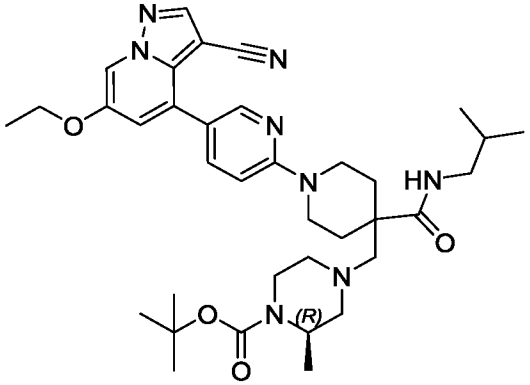
[002922] Розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76, 40 мг, 0,084 ммоль) і гідрохлорид N,N-диметилазетидин-3-аміну (42 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (169 мкл) перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. В отриману суміш додавали $NaBH(AcO)_3$ (89 мг, 0,42 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% води: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і послідовно екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (1x) та насиченим розчином хлориду натрію (2x). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (23 мг, вихід 49%). МС (apci) m/z = 559,4 (M+H).

[002923] Сполуки з таблиці SSS були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в синтезі 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3-(диметиламіно)азетидин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (Приклад 641), замінюючи гідрохлорид N,N-диметилазетидин-3-амін на 2-5 еквівалентів відповідного аміну і 5-6 еквівалентів $NaBH(AcO)_3$. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС і, як такі, тривалість реакції було відповідно скориговано як до, так і після додавання $NaBH(AcO)_3$. Після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента виділяли зазначені в заголовку сполуки. Для прикладів, в яких кислотний модифікатор (тобто, 0,1% ТФК) використовували в хроматографічних умовах очищення, основну обробку (наприклад, водну обробку, як описано в прикладі 641, або використання основної смоли) використовували для виділення вказаної в заголовку сполуки.

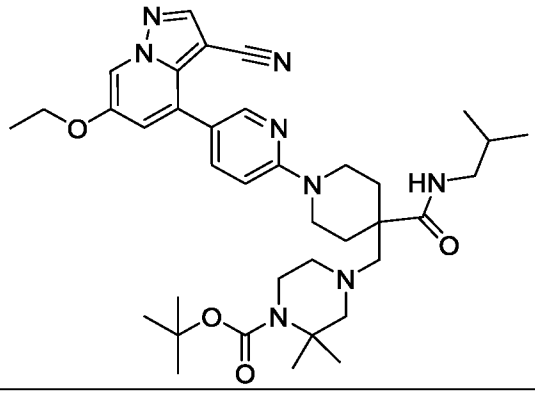
Таблиця SSS

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
642		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,3-дифлуоропіролідин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід	566,3 (M+H)
643		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метоксиазетидин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід	546,3 (M+H)
644		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-(((2-метоксиетил)(метил)аміно)метил)піперидин-4-карбоксамід	548,4 (M+H)
645		(S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метоксипіролідин-1 іл)метил)піперидин-4-карбоксамід	560,4 (M+H)

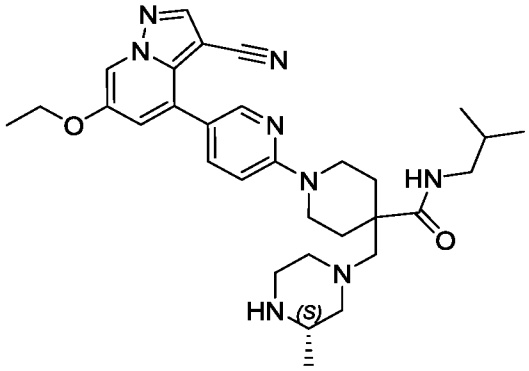
Таблиця SSS

№ Прикла-ду	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
646		(R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метоксипіролідин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід	560,4 (M+H)
647		1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,3-дифлуороазетидин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід	552,25 (M+H)
648		трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат	659,35 (M+H)
649		трет-бутил(R)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат	659,3 (M+H)

Таблиця SSS

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
650		трет-бутил-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилат	673,3 (M+H)

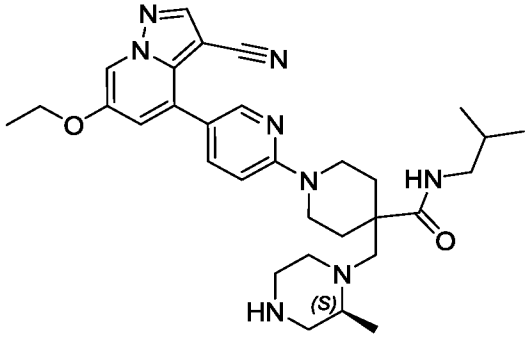
[002924] Приклад 651



[002925] (S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід

[002926] У розчин трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 648; 27 мг, 0,0410 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали ТФК (1,5 мл, 19 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища до тих пір, поки РХМС не продемонструє повне витрачання вихідної Boc-захищеної сполуки, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x). Після зворотної екстракції водних екстрактів за допомогою EtOAc всі органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (21,5 мг, вихід 94%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

[002927] Приклад 652

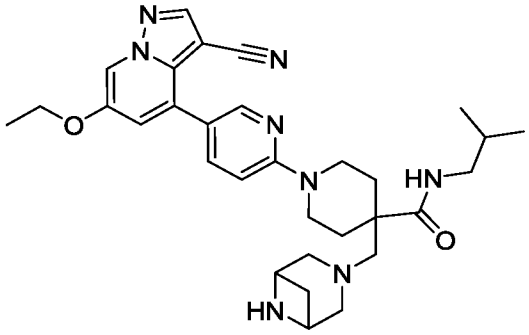


[002928] (S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((2-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід

[002929] У розчин трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 637; 35 мг, 0,053 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) додавали ТФК (1,5 мл, 19 ммоль). Отриману

суміш перемішували протягом 4 днів при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли сумішшю 4:1 ДХМ/ізо-PrOH та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 0-70% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Після зворотної екстракції водних екстрактів за допомогою суміші 4:1 ДХМ:ізо-PrOH все органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3,3 мг, вихід 9%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

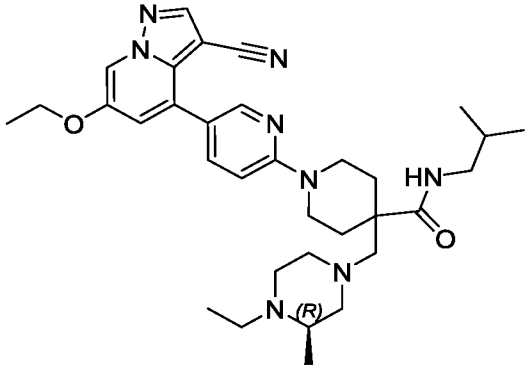
[002930] Приклад 653



[002931] 4-((3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)метил)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002932] У розчин трет-бутил-3-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилату (Приклад 639; 15,7 мг, 0,0239 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (1,0 мл, 13 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x). Після зворотної екстракції водних екстрактів за допомогою суміші 4:1 ДХМ:ізо-PrOH всі органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (13,9 мг, вихід 100%). МС (apci) m/z = 557,3 (M+H).

[002933] Приклад 654



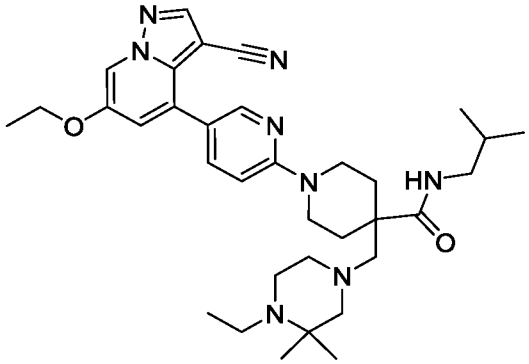
[002934] (R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етил-3-метилпіперазин-1 іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002935] Стадія 1: Отримання біс(2,2,2-трифлуороацетат) (R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксаміду. У суміш трет-бутил(R)-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл)піперидин-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 649; 6,3 мг, 0,0096 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали ТФК (0,1 мл, 1,3 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,3 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

[002936] Стадія 2: Отримання (R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксаміду. У розчин (R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксаміду (5,3 мг, 0,00949 ммоль) в ДХМ (0,61 мкл) додавали

ацетальдегід (0,550 мкл, 0,0190 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (4,02 мг, 0,0190 ммоль), і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та фільтрували через фільтр PS. Органічний фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (4,4 мг, вихід 79%). МС (apci) m/z = 587,3 (M+H).

[002937] Приклад 655

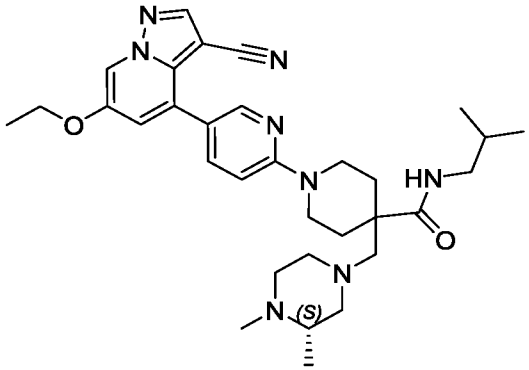


[002938] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етил-3,3-диметилпіперазин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002939] Стадія 1: Отримання біс(2,2,2-трифлуороацетат) 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,3-диметилпіперазин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду. У суміш трет-бутил-4-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(ізобутилкарбамоіл))піперидин-4-іл)метил)-2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 650; 7,7 мг, 0,011 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали ТФК (0,1 мл, 1,3 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,6 мг, кількісний вихід). МС (apci) m/z = 573,4 (M+H).

[002940] Стадія 2: Одержання 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((4-етил-3,3-)диметилпіперазин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду. У розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,3-диметилпіперазин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (6,6 мг, 0,0115 ммоль) в ДХМ (0,73 мкл) додавали ацетальдегід (0,668 мкл, 0,0230 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (4,88 мг,0,0230 ммоль), і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% ДХМ/[10% MeOH/1% NH_4OH в ДХМ] як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3,8 мг, вихід 55%). МС (apci) m/z = 601,3 (M+H).

[002941] Приклад 656

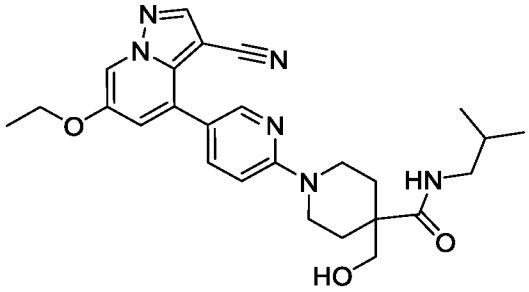


[002942] (S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002943] У розчин (S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((3-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-4-карбоксаміду (Приклад 651; 23,6 мг, 0,04224 ммоль) в DCE (1000 мкл) додавали формальдегід (37% мас. у воді з 5-15% стабілізатора MeOH; 17,14 мг (0,2112 ммоль), потім перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища перед додаванням $NaBH(AcO)_3$ (53,71 мг, 0,2534 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли ацетоном і випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ і промивали водою. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі

(використовуючи 0-100% [10% MeOH + 1% NH_4OH] в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (16,2 мг, вихід 67%). МС (apci) m/z = 575,3 (M+H).

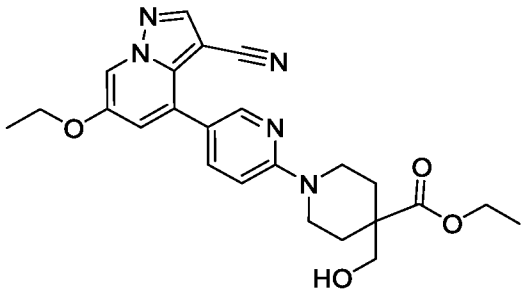
[002944] Приклад 657



[002945] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002946] У розчин 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-форміл-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P76, 62,8 мг, 0,132 ммоль) в 1:1 ДХМ: MeOH (1,3 мл) додавали $NaBH_4$ (98%; 50,1 мг, 1,32 ммоль), перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та екстрагували насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (44,4 мг, 70% вихід). МС (apci) m/z = 477,3 (M+H).

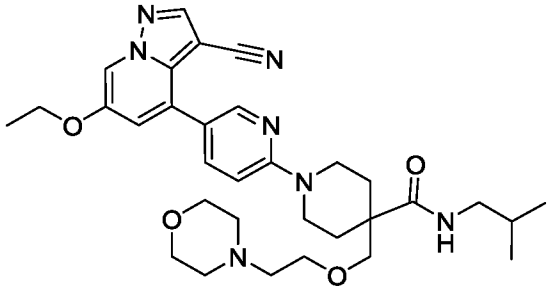
[002947] Приклад 658



[002948] Етил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбоксилат

[002949] Суспензію 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 76 мг, 0,269 ммоль), гідрохлорид етил-4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбоксилату (інтермедіат R42; 84,1 мг, 0,323 ммоль) і DIEA (141 мкл, 0,808 ммоль) в ДМСО (538 мкл) перемішували протягом 2 днів при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-50% ACN/воду як градієнт елюента). Це дозволило провести очистку та виділення вказаної в заголовку сполуки (35,2 мг, вихід 29%; МС (apci) m/z = 450,2 (M+H)) і іншого продукту 1-(5-(3-ціано- 6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(гідроксиметил)піперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P156; 7,4 мг, вихід 7%):

[002950] Приклад 659

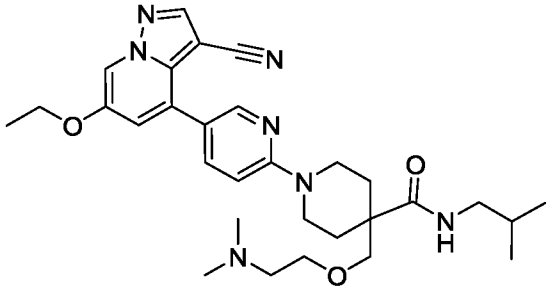


[002951] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4 карбоксамід

[002952] Розчин дигідрохлорид 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-морфоліноетокси)метил)піперидин-4-карбонової кислоти (інтермедіат P107; 25 мг, 0,044 ммоль), DIEA (32,6 мкл, 0,187 ммоль), HATU (35,6 мг, 0,0935 ммоль) і ізобутиламіну (13,9 мкл, 0,140 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) перемішували протягом 5 годин при температурі навколишнього середовища. Суміш випаровували при зниженому тиску і очищали

безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (від 5 до 95% ацетонітрилу у воді) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (6 мг, вихід 22%). МС (apci) m/z = 590,3 (M+H).

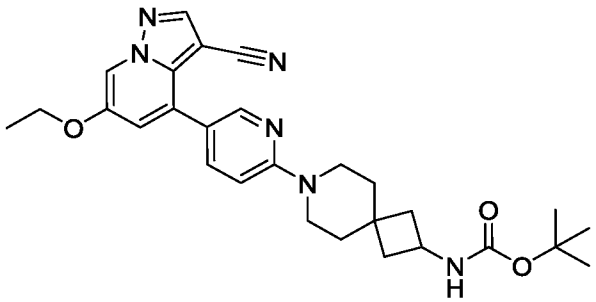
[002953] Приклад 660



[002954] 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-(диметиламіно)етокси)метил)-N-ізобутилпіперидин-4-карбоксамід

[002955] Розчин дигідрохлориду 1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-((2-(диметиламіно)етокси)метил)піперидина-4-карбонової кислоти (інтермедіат P109; 22 мг, 0,0447 ммоль), DIEA (31,1 мкл, 0,179 ммоль), HATU (34,0 мг, 0,0893 ммоль) і ізобутиламіну (13,4 мкл, 0,134 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) перемішували протягом 15 год при температурі навколишнього середовища. Суміш випаровували при зниженому тиску і очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (від 5 до 95% ацетонітрилу у воді) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (4 мг, вихід 16%). МС (apci) m/z = 548,3 (M+H).

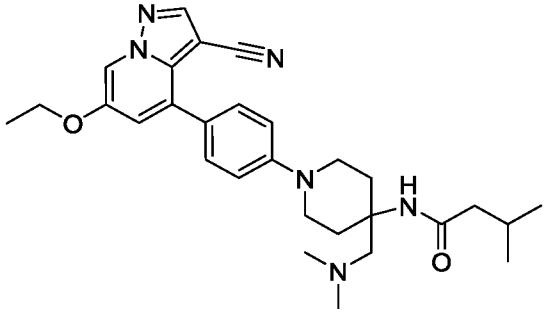
[002956] Приклад 661



[002957] Трет-бутил(7-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-7-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)карбамат

[002958] Суспензію 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 100 мг, 0,354 ммоль), трет-бутил(7-азаспіро[3, 5]нонан-2-іл)карбамату (102 мг, 0,425 ммоль) і DIEA (185 мкл, 1,06 ммоль) в ДМСО (1417 мкл) перемішували 18 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш виливали у воду (12 мл) при перемішуванні. Отриману суспензію фільтрували при зниженому тиску, і тверді речовини послідовно промивали водою (3×15 мл) і гептаном (3×5 мл), потім сушили при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (175 мг, вихід 98%). МС (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[002959] Приклад 662

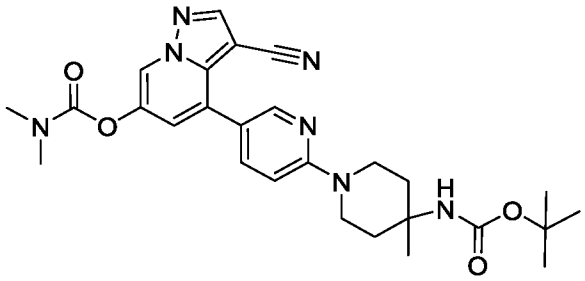


[002960] N-(1-(4-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)феніл)-4-((диметиламіно)метил)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002961] У розчин 4-(4-(4-аміно-4-((диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)феніл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P114; 35, 7 мг (0,0853 ммоль) в ДХМ (6,6 мкл) додавали TEA (59,4 мкл, 0,426 ммоль) та ізовалерілхлорид (20,8 мкл, 0,171 ммоль).

Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% води-ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднували і розподіляли між сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 та насиченим $NaHCO_{3(водн)}$. Органічні екстракти відділяли і послідовно сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Злегка неочищений залишок продукту очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 1-30% ДХМ-MeOH з 2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (8 мг, 17% вихід). МС (apci) m/z = 503,3 (M+H).

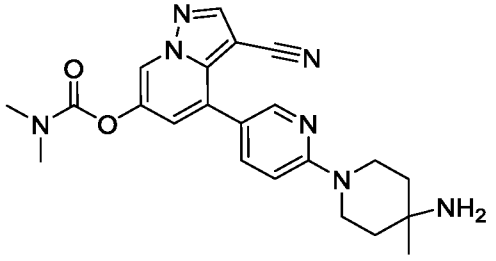
[002962] Приклад 663



[002963] 4-(6-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл диметилкарбамат

[002964] Суспензію 3-ціано-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-ілдиметилкарбамату (інтермедіат P115; 69,4 мг, 0,213 ммоль), трет-бутил(4-метилпіперидин)-4-іл)карбамату (114 мг, 0,533 ммоль) і DIEA (186 мкл, 1,07 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемішували протягом 2 год при 90 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні екстракти промивали послідовно водою (2x) та насиченим розчином хлориду натрію. Водні екстракти об'єднували, нейтралізували (pH 6-7) додаванням 6 M $HCl_{(водн.)}$, а потім екстрагували EtOAc (2x). Органічні екстракти нейтралізації об'єднували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 30-90% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеного 4-(6-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-ілдиметилкарбамату (45,3 мг) разом зі змішаними фракціями, що містять як 4-(6-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл диметилкарбамат, так і бажаний трет-бутил(1-(5-(3)-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперід-4-іл)карбамат. Змішані фракції об'єднували і випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (500 мкл) і додавали DIEA (100 мкл, 0,57 ммоль), і диметилкарбамілхлорид (52 мкл, 0,57 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 5 днів, додаючи додаткову кількість диметилкарбамілхлориду (52 мкл, 0,57 ммоль) через 24 години. Отриману суміш промивали послідовно водою і 2 M $NaOH_{(водн.)}$. Органічні екстракти очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 50-90% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (74,8 мг, вихід 66%). МС (apci) m/z = 520,2 (M+H).

[002965] Приклад 664

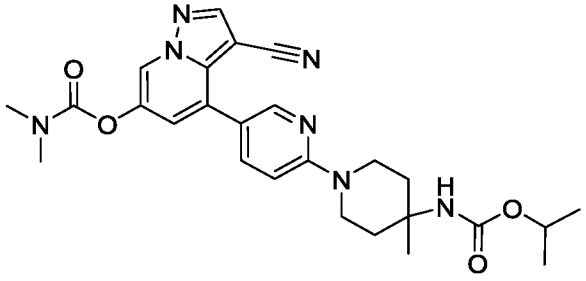


[002966] 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл диметилкарбамат

[002967] У розчин 4-(6-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл диметилкарбамата (Приклад 663; 70 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали ТФК 1,5 мл, 19 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, після чого випаровували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Після зворотної екстракції водних екстрактів сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 органічні екстракти об'єднували, сушили над

безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи очищену сполуку, вказану в заголовку (25,2 мг, 45% вихід). МС (apci) m/z = 420,2 (M+H).

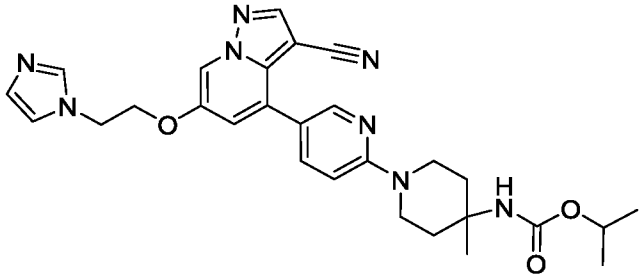
[002968] Приклад 665



[002969] 3-ціано-4-(6-(4-((ізопропоксикарбоніл)аміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл диметилкарбамат

[002970] У суміш 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл диметилкарбамата (Приклад 664; 13,6 мг) 0,0324 ммоль) і DIEA (22,6 мкл, 0,130 ммоль) в ДХМ (500 мкл) додавали ізопропілкарбонохлоридат (4,77 мг, 0,0389 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища і очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% суміш ізомерів гексану/EtOAc як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (11,5 мг, вихід 69%). МС (apci) m/z = 506,2 (M+H).

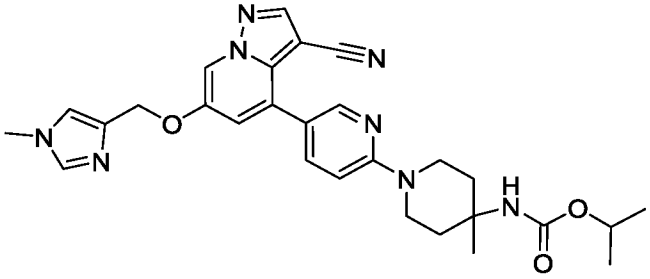
[002971] Приклад 666



[002972] Ізопропіл (1-(5-(6-(2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002973] Суміш 6-(2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)-4-(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P116; 12 мг, 0,034 ммоль), гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19, частина B; 16 мг, 0,069 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (112 мг, 0,34 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемішували протягом ночі при 100 °C. Потім додавали додаткову кількість гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19, частина B; 16 мг, 0,069 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і послідовно промивали ДХМ (4x) і сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% ДХМ/MeOH з 1% NH_4OH як градієнт елюента). Фракції, що містять необхідну сполуку, об'єднували, випаровували при зниженому тиску, потім розподіляли між водою і ДХМ. Органічні екстракти відокремлювали і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (7,2 мг, вихід 34%). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[002974] Приклад 667

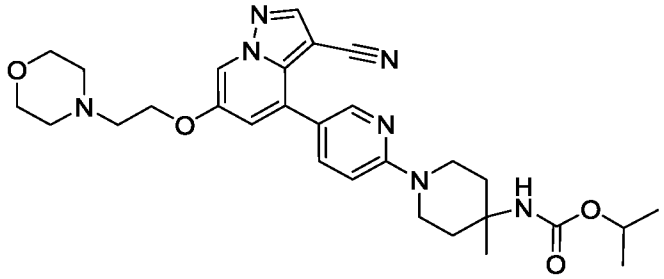


[002975] Ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002976] У розчин 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-((1-метил-1H-імідазол-4-

іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р117; 26,0 мг, 0,0746 ммоль) в DMA (1,0 мл) додавали гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19; 35,34 мг, 0,1493 ммоль) і TEA (104,1 мкл, 0,7464 ммоль), і перемішували протягом 60 год при 60 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (використовуючи 0-50% вода/ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, випаровували при зниженому тиску для видалення ACN, потім розподіляли між насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,7 мг, 18% вихід). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

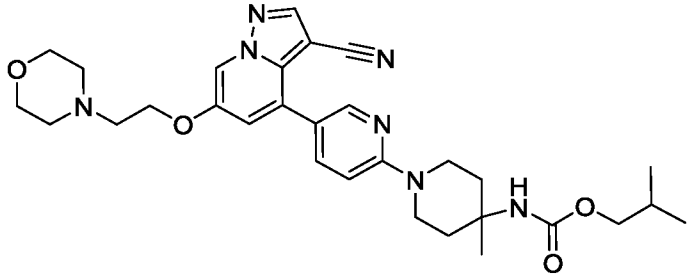
[002977] Приклад 668



[002978] Ізопропіл(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002979] Суміш 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р79, 22,1 мг, 0,0602 ммоль), гідрохлорид ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19; 28,5 мг, 0,120 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (196 мг, 0,602 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемішували протягом ночі при 100 °С. Потім додавали додаткову кількість гідрохлориду ізопропіл(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R19; 28,5 мг, 0,120 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою і послідовно промивали ДХМ (4х) і сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$ і фільтрували. Фільтрат очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-50% води/ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, випаровували при зниженому тиску для видалення ACN, потім розподіляли між насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1. Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,7 мг, вихід 8%). МС (apci) m/z = 548,2 (M+H).

[002980] Приклад 669

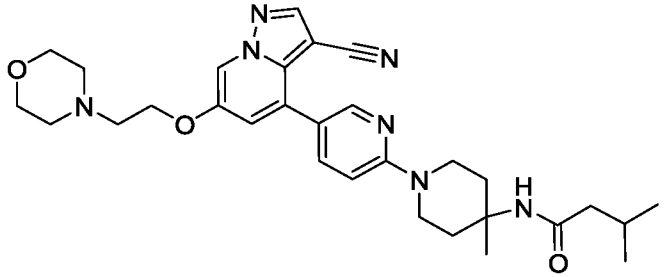


[002981] Ізобутил(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)карбамат

[002982] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р119; 41 мг, 0,060 ммоль) в ДХМ (500 мкл) послідовно додавали DIEA (30,9 мкл, 0,178 ммоль) та ізобутилхлороформіат (13,9 мкл, 0,107 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 24 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і послідовно екстрагували водою та насиченим розчином хлориду натрію. Після зворотної екстракції водних екстрактів сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі С18 (використовуючи 5-95% воду: ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Сіль ТФК суспендували в MeOH (5 мл), елюючи через основну смолу (Stratospheres PI-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (11,2 мг, вихід

33%). МС (apci) m/z = 562,3 (M+H).

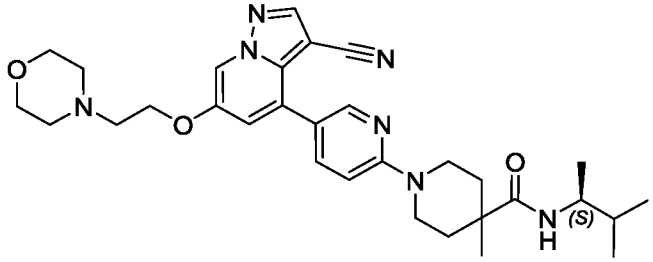
[002983] Приклад 670



[002984] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[002985] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P119; 40 мг, 0,058 ммоль) в ДХМ (578 мкл) додавали послідовно DIEA (30,2 мкл, 0,173 ммоль), HATU (39,5 мг, 0,104 ммоль) і ізовалеріанову кислоту (10,5 мкл, 0,0953 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN/воду з 0,1% ТФК як градієнт елюента), отримуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК розчиняли в MeOH (1 мл) і елюювали через основну смолу (Stratospheres P1-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (19 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 546,2 (M+H).

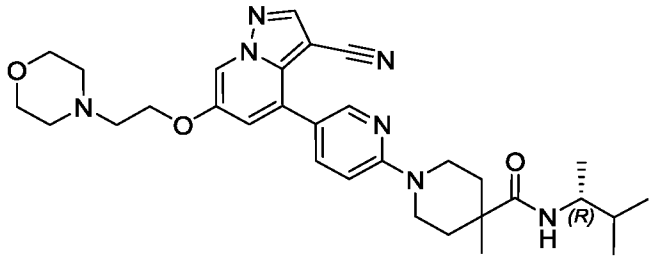
[002986] Приклад 671



[002987] (S)-1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-іл)піперидин-4-карбоксамід

[002988] У розчин 1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду (інтермедіат P121; 40 мг, 0,0815 ммоль) в ДХМ (544 мкл) додавали послідовно DIEA (28,4 мкл, 0,163 ммоль), HATU (37,2 мг, 0,0978 ммоль) і (S)-(+)-3-метил-2-бутиламін (9,48 мкл, 0,0815 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 16 год при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 5-95% ACN/воду з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням солі ТФК вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК розчиняли в MeOH (5 мл) і елюювали через основну смолу (Stratospheres P1-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 46%). МС (apci) m/z = 560,4 (M+H).

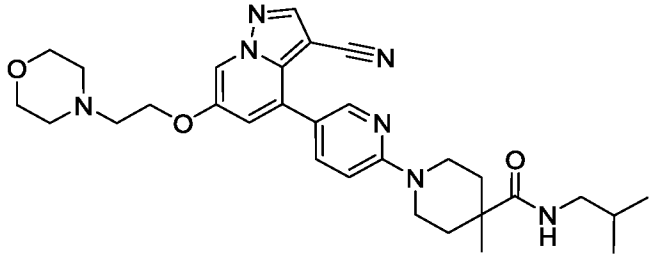
[002989] Приклад 672



[002990] (R)-1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-іл)піперидин-4-карбоксамід

[002991] Зазначену в заголовку сполуку (22,5 мг, вихід 47%) отримували і очищали, використовуючи методику, яка подібна до тієї, що описана для (S)-1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-іл)піперидин-4-карбоксаміду (Приклад 671, замінюючи (S)-(+)-3 метил-2-бутиламін (1 екв.) на (R)-(-)-3-метил-2-бутиламін (1,1 екв.). МС (apci) m/z = 560,4 (M+H).

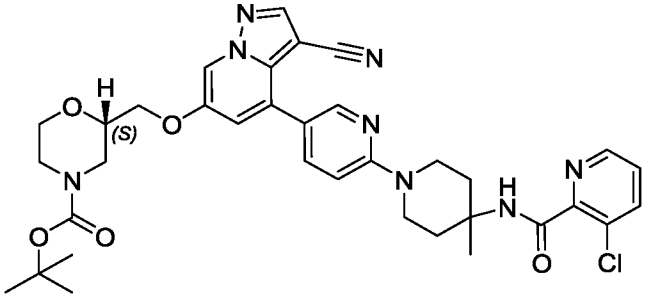
[002992] Приклад 673



[002993] 1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-N-ізобутил-4-метилпіперидин-4-карбоксамід

[002994] Зазначену в заголовку сполуку (26,7 мг, вихід 60%) отримували і очищали, використовуючи методику, яка подібна до тієї, що описана для (S)-1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-іл)піперидин-4-карбоксаміду (Приклад 671, замінюючи (S)-(+)-3-метил-2-бутиламін на ізобутиламін. МС (apci) m/z = 546,3 (M+H).

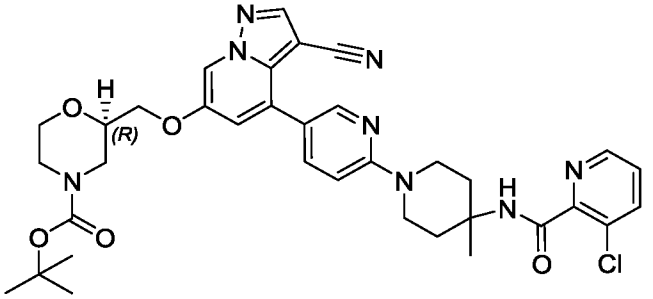
[002995] Приклад 674



[002996] трет-Бутил(S)-2-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксамід

[002997] У розчин 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75, 100 мг, 0,205 ммоль) і $Cs_2CO_{3(тв)}$ (134 мг, 0,410 ммоль) в ДМФА (1366 мкл) додавали трет-бутил(S)-2-(бромометил)морфоліном-4-карбоксилат (57,4 мг, 0,205 ммоль) і перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (4×10 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали послідовно водою (3×10 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (10 мл). Органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок двічі очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (спочатку з використанням 0-100% [10% MeOH з 1% NH_4OH в ДХМ]/ДХМ, а потім знову з використанням ступеневого градієнта 0-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану, а потім 0 -10% EtOAc/MeOH як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (130 мг, вихід 84%). МС (apci) m/z = 687,2 (M+H).

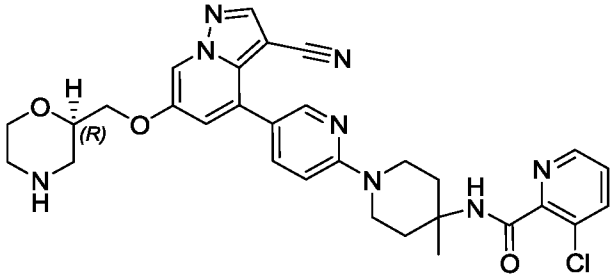
[002998] Приклад 675



[002999] трет-Бутил(R)-2-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксамід

[003000] Зазначену в заголовку сполуку (110 мг, вихід 78%) отримували, додавали і очищали, використовуючи процедуру, яка являє собою подібною до тієї, що описана для трет-бутил(S)-2-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо))-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (Приклад 674), замінюючи трет-бутил(S)-2-(бромометил)морфолін-4-карбоксилат на трет-бутил(R)-2-(бромометил)морфолін-4-карбоксилат. МС (apci) m/z = 687,2 (M+H).

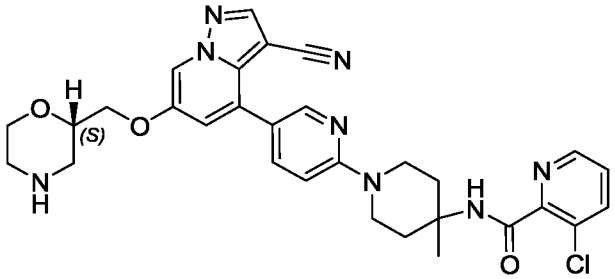
[003001] Приклад 676



[003002] (R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003003] Розчин трет-бутил(R)-2-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (Приклад 675); 110 мг, 0,160 ммоль) в ДХМ (10,2 мкл) і ТФК (12,2 мкл, 0,160 ммоль) перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок розчиняли в MeOH (3 мл). Частину метанольного розчину (2 мл) випаровували при зниженому тиску, одержуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки, біс(2,2,2-трифлуороацетат) (R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін)-2-ілметокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (63 мг, 48% вихід; МС (apci) m/z = 587,2 (M+H)). Частину метанольного розчину (1 мл) очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN у воді з 0,2% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажану сполуку, об'єднували, потім послідовно випаровували при зниженому тиску, розчиняли в MeOH (5 мл) і елюювали через основну смолу (Stratospheres MP-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (9,3 мг, вихід 10%). МС (apci) m/z = 587,2 (M+H).

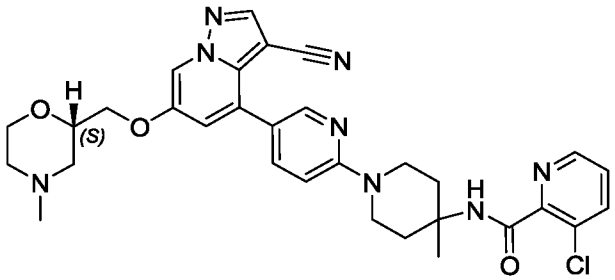
[003004] Приклад 677



[003005] (S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003006] Зазначену в заголовку сполуку (8,2 мг, вихід 7%) разом з сіллю ТФК вказаної в заголовку сполуки біс(2,2,2-трифлуороацетат) (S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміда (78 мг, вихід 51%) отримували, відокремлювали і очищали з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для (R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (Приклад 676), замінюючи трет-бутил(R)-2-(((4-(6-(4(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (Приклад 675) на трет-бутил(S)-2-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (Приклад 674). МС (apci) m/z = 587,2 (M+H).

[003007] Приклад 678

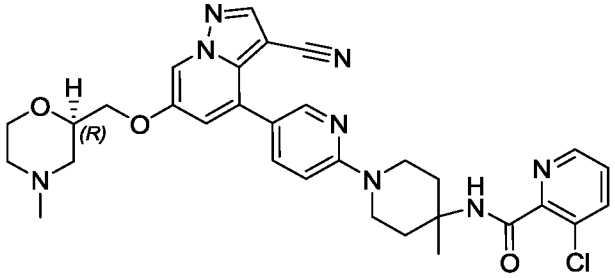


[003008] (S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((4-метилморфолін-2-іл)метокси)піразоло[1,5-

а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003009] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) (S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (Приклад 677, сіль ТФК; 78 мг, 0,0957 ммоль) в ДХМ (957 мкл) додавали формальдегід (35% мас. у воді з 5-15% стабілізатора MeOH; 38 мкл, 0,478) і $NaBH(AcO)_3$ (203 мг, 0,957 ммоль) і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN у воді з 0,2% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажану сполуку, об'єднували, потім послідовно випаровували при зниженому тиску, розчиняли в MeOH (5 мл) і елюювали через основну смолу (Stratospheres MP-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (31 мг, вихід 54%). МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

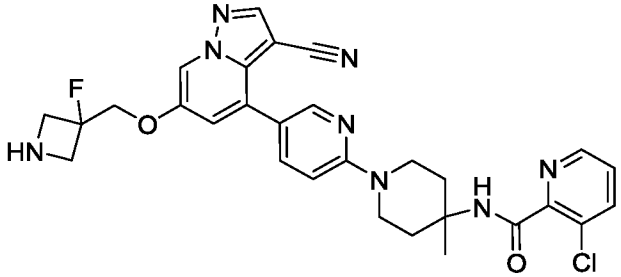
[003010] Приклад 679



[003011] (R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((4-метилморфолін-2-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003012] Зазначену в заголовку сполуку (21 мг, вихід 45%) отримували і очищали з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для (S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((4-метилморфолін-2-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (Приклад 678), замінюючи біс(2,2,2-трифлуороацетат) (S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід (Приклад 677) на біс(2,2,2-трифлуороацетат) (R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло)[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл) піколінамід (Приклад 676). МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

[003013] Приклад 680



[003014] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

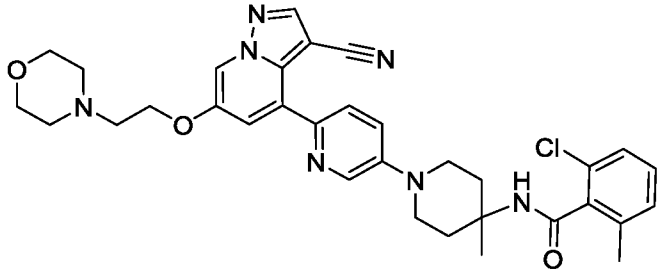
[003015] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату. Суміш 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду (інтермедіат P75, 200 мг, 0,410 ммоль), трет-бутил-3-(бромометил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (220 мг, 0,820 ммоль) і $Cs2CO_{3(тв)}$ (160 мг, 0,492 ммоль) в DMA (4099 мкл) перемішували протягом ночі при 60 °C. Потім додавали додаткову кількість $Cs_2CO_{3(тв)}$ (160 мг, 0,492 ммоль) і реакційну суміш знову перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розподіляли між 4:1 ДХМ:ІПС і водою за допомогою промивання на фільтрі PS сумішшю 4:1 ДХМ:ІПС (3x). Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи ступінчастий градієнт 0-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням вказаної в заголовку сполуки, забрудненої DMA (277 мг, передбачуваний кількісний вихід). МС (apci) m/z = 675,3 (M+H).

[003016] Стадія 2: Отримання 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду.

[003017] У розчин трет-бутил-3-(((4-(6-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-

іл)піридин-3-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (277 мг, 0,410 ммоль) в DMA (~ 0,5 мл; розчин, який пропускали через колонку), додавали ТФК (1106 мкл, 14,4 ммоль) і перемішували протягом 60 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та насиченим розчином хлориду натрію, потім нейтралізували до pH 7 за допомогою 2 н. NaOH (водн.). Отриману двухфазну суміш пропускали через фільтр PS, і органічні розчинники випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-15% MeOH в EtOAc з 0,2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (79 мг, вихід 34%, за 2 стадії). МС (apci) m/z = 575,2 (M+H).

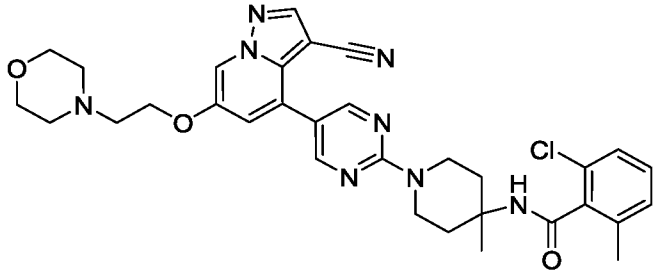
[003018] Приклад 681



[003019] 2-хлоро-N-(1-(6-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003020] До розчину дигідрохлорид 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піридин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P124; 4,8 мг, 0,010 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) послідовно додавали 2-хлоро-6-метилбензенову кислоту (3,5 мг, 0,021 ммоль), DIEA (27 мкл, 0,16 ммоль), HATU (7,9 мг, 0,021 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 17 годин при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли водою (10 мл) та екстрагували ДХМ (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN у воді з 0,2% ТФК як градієнт елюента) з отриманням солі ТФК вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК розчиняли в MeOH (1 мл) і елюювали через основну смолу (Stratospheres SPE MP-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3,5 мг, вихід 55%). МС (apci) m/z = 614,2 (M+H).

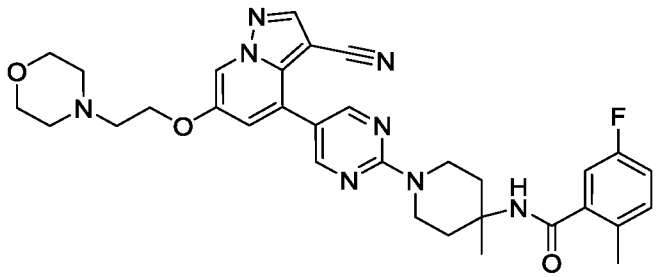
[003021] Приклад 682



[003022] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піримідин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003023] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(2-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл) піримідин-5-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P131; 22,7 мг, 0,0329 ммоль) в ДХМ (579 мкл) додавали 2-хлоро-6-метилбензенову кислоту (25,1 мг, 0,147 ммоль), DIEA (15 мкл,0,087 ммоль) і HATU (13 мг, 0,035 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища, випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, а потім 0-10% MeOH у ДХМ). Стійкі домішки вимагали повторної хроматографії на силікагелі (0-10% MeOH у ДХМ з 0-0,1% NH_4OH) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,8 мг, вихід 9%). МС (apci) m/z = 615,2 (M+H).

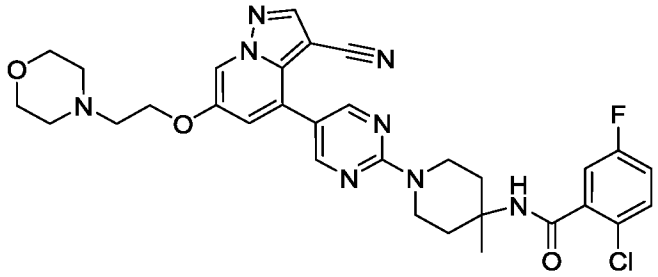
[003024] Приклад 683



[003025] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл) піримідин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[003026] Зазначену в заголовку сполуку (12,34 мг, вихід 42%) отримували і очищали з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 682), замінюючи 2-хлоро-6-метилбензенову кислоту на 5 -флуоро-2-метилбензенову кислоту. МС (apci) m/z = 599,3 (M+H).

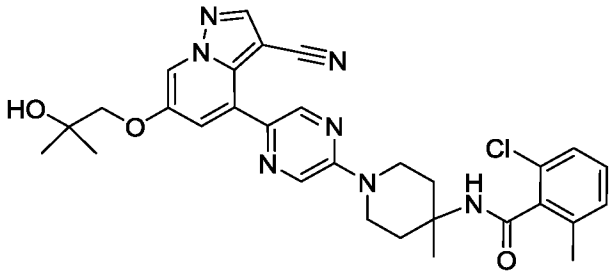
[003027] Приклад 684



[003028] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл) піримідин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід

[003029] Зазначену в заголовку сполуку (14 мг, вихід 46%) отримували і очищали з використанням процедури, яка являє собою подібною до тієї, що описана для N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси))піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензаміду (Приклад 682), за винятком того, що 2-хлоро-6-метилбензенову кислоту замінили на 2-хлоро-5-флуоробензенову кислоту, і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при температурі навколишнього середовища, перш ніж один раз очищали і розділяли за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc в гексані, потім 0-10% MeOH в EtOAc як градієнт елюента). МС (apci) m/z = 619,2 (M+H).

[003030] Приклад 685

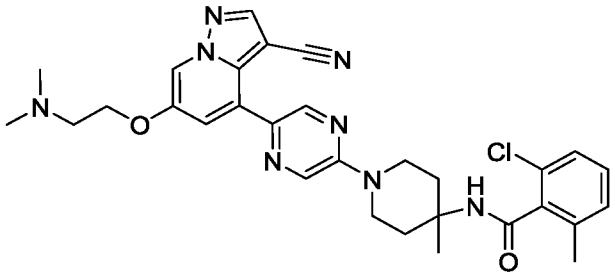


[003031] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003032] У герметично закритій посудині до розчину 4-бромо-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P41, 18 мг, 0,058 ммоль) в діоксані (0,5 мл) додавали послідовно воду (0,15 мл), $Cs_2CO_{3(тв)}$ (57 мг, 0,17 ммоль) і 2-хлоро-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-іл)піперидин-4-іл)бензамід (інтермедіат P125; 38 мг, 0,058 ммоль). Отриману суміш продували $N_{2(г)}$ протягом 5 хвилин, потім додавали X-phos (11 мг, 0,023 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (5,3 мг, 0,0058 ммоль). Після пропускання $N_{2(г)}$ протягом 5 хвилин посудину герметизували і отриману суміш перемішували протягом 17 годин при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища отриману суспензію розбавляли водою (10 мл) та екстрагували ДХМ (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента) з отриманням солі ТФК

вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК розчиняли в MeOH (1 мл) і елюювали через основну смолу (Stratospheres SPE MP-HCO_3) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (3,6 мг, вихід 11%). МС (apci) m/z = 574,2 (M+H); 596,2 (M+Na).

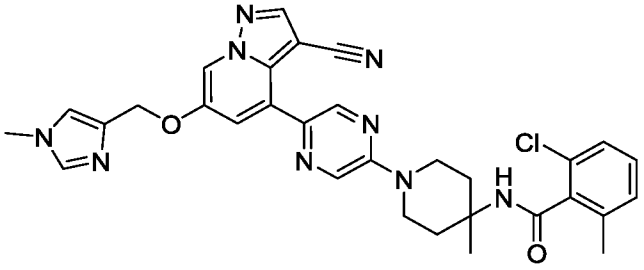
[003033] Приклад 686



[003034] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(диметиламіно)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003035] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) N-(1-(5-(6-(2-аміноетокси)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-хлоро-6-метилбензаміду (інтермедіат P152; 80 мг, 0,103 ммоль) в ДХМ (66 мкл) додавали формальдегід (37% водн., 19,3 мкл, 0,517 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (110 мг, 0,517 ммоль), потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розподіляли між сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, та елюювали через фільтр PS. Органічний фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (12,6 мг, 21% вихід). МС (apci) m/z = 573,3 (M+H).

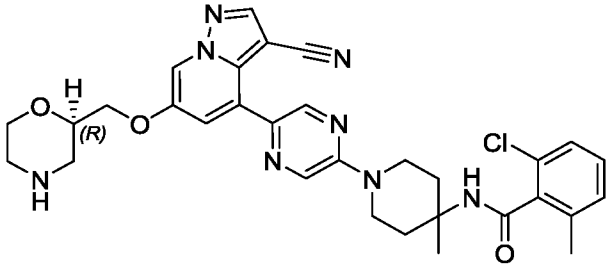
[003036] Приклад 687



[003037] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003038] У пробірці під тиском, через суміш 6-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P145; 54 мг, 0,142 ммоль), 2-хлоро-N-(1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (інтермедіат R48; 54,0 мг, 0,142 ммоль), 2 M $K_3PO_{4(водн.)}$ (214 мкл, 0,427 ммоль), X-phos (13,6 мг, 0,0285 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (6,52 мг, 0,00712 ммоль) в діоксані (1,0 мл) пропускали Ar(г) протягом 10 хвилин, а потім посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ і послідовно екстрагували водою (3x), та насиченим водним розчином хлориду натрію (1x). Органічні екстракти очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc/суміш ізомерів гексану), а потім за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (12,5 мг, 14,7% вихід). МС (apci) m/z = 596,2 (M+H).

[003039] Приклад 688

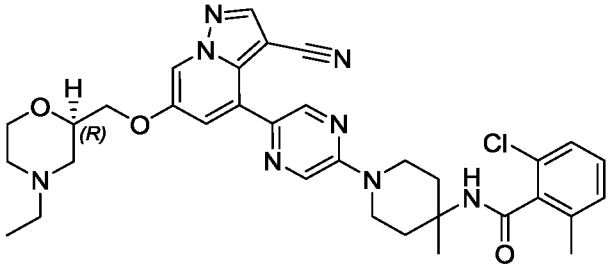


[003040] (R)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003041] Розчин трет-бутил(R)-2-(((4-(5-(4-(2-хлоро-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату

(інтермедіат P148; 40,3 мг, 0,0575 ммоль) в ДХМ (1 мл) і ТФК (500 мкл, 6,53 ммоль) перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Потім реакційну суміш упарювали і очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% [10% MeOH у ДХМ з 1% NH_4OH]/ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної сполуки, зазначеної в заголовку (21,3 мг, 10% вихід). МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

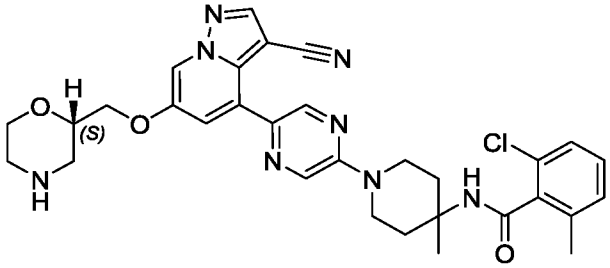
[003042] Приклад 689



[003043] (R)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((4-етилморфолін-2-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003044] У розчин (R)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміда (Приклад 688; 12 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (100 мкл) додавали ацетальдегід (1 мкл, 0,02 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (4 мг (0,02 ммоль) і перемішували протягом 20 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% вода-ACN з 0,1% ТФК як градієнт елюента), отримуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки. Сіль ТФК розподіляли між 4:1 ДХМ:iso-PrOH та насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$. Органічні екстракти відокремлювали, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,25 мг, вихід 18%). МС (apci) m/z = 629,2 (M+H).

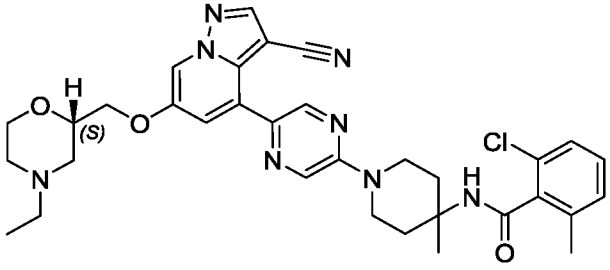
[003045] Приклад 690



[003046] (S)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003047] Зазначену в заголовку сполуку (26,2 мг, кількісний вихід) отримували і очищали, використовуючи процедуру, яка являє собою подібною до тієї, що описана для (R)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-) ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (Приклад 688), замінюючи трет-бутил(R)-2-(((4-(5-(4-(2-хлоро-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (інтермедіат P148; 0,0575 ммоль) на трет-бутил(S)-2-(((4-(5-(4-(2-хлоро-6 метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (інтермедіат P150; 0,164 ммоль) і використовуючи 1 мл ТФК. МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

[003048] Приклад 691

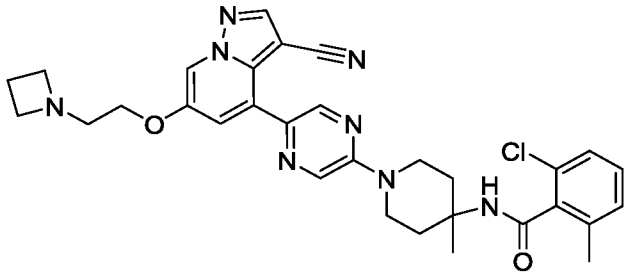


[003049] (S)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((4-етилморфолін-2-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003050] У розчин (S)-2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-

а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (Приклад 690; 19,5 мг, 0,0324 ммоль) в ДХМ (200 мкл) додавали ацетальдегід (1,88 мкл, 0,0649 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (13,8 мг (0,0649 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш розподіляли між сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 і насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$, та елюювали через фільтр PS. Об'єднані органічні фільтрати випаровували при зниженому тиску з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (9,4 мг, вихід 46%). МС (apci) m/z = 629,3 (M+H).

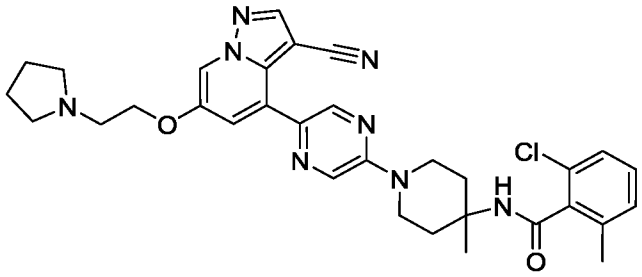
[003051] Приклад 692



[003052] N-(1-(5-(6-(2-(азетидин-1-іл)етокси)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2-хлоро-6-метилбензамід

[003053] У пробірці під тиском, через суміш 6-(2-(азетидин-1-іл)етокси)-4-бромопіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P126; 26,4 мг, 0,0822 ммоль), 2-хлоро-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) піразин-2-іл)піперидин-4-іл)бензаміду (інтермедіат R49; 53 мг, 0,0822 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (2,85 мг, 0,00247 ммоль) і 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (247 мкл, 0,493 ммоль) в діоксані (2 мл) продували Ar(г). Посудину герметизували, і суміш перемішували протягом 2 год при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 (5×10 мл). Об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% MeOH у ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (17 мг, 35% вихід). МС (apci), m/z = 585,3 (M+H).

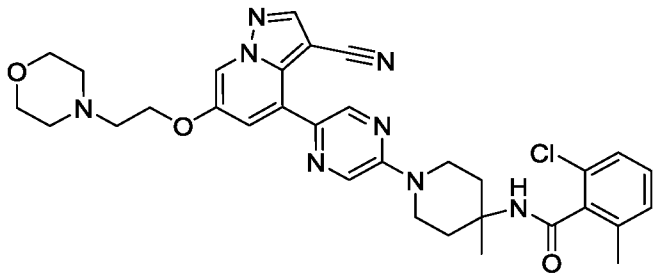
[003054] Приклад 693



[003055] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003056] У пробірці під тиском, через суміш 6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P143; 68 мг, 0,178 ммоль), 2-хлоро-N-(1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (інтермедіат R48; 67,5 мг, 0,178 ммоль), 2 М $K_3PO_{4(водн.)}$ (267 мкл, 0,534 ммоль), X-phos (17,0 мг, 0,0356 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (8,14 мг) 0,00889 ммоль) в діоксані (889 мкл) продували Ar(г) протягом 3 хвилин, а потім посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ (4х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1х), сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-20% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,04 мг, 2% вихід). МС (apci), m/z = 599,2 (M+H).

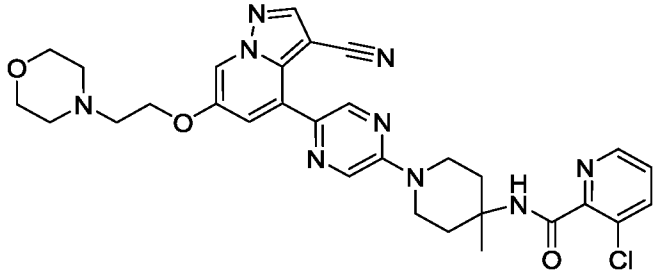
[003057] Приклад 694



[003058] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003059] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P129; 20 мг, 0,0290 ммоль), HATU (13,2 мг, 0,0348 ммоль) і 2-хлоро-6-метилбензенової кислоти (5,43 мг, 0,0319 ммоль) в ДХМ (579 мкл) додавали DIEA (15,2 мкл, 0,0869 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища перед додаванням додаткової кількості HATU (3,4 мг, 0,015 ммоль) і DIEA (5 мкл, 0,029 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 60 год при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% MeOH в EtOAc з 0,2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,87 мг, 16% вихід). МС (apci) m/z = 615,4 (M+H).

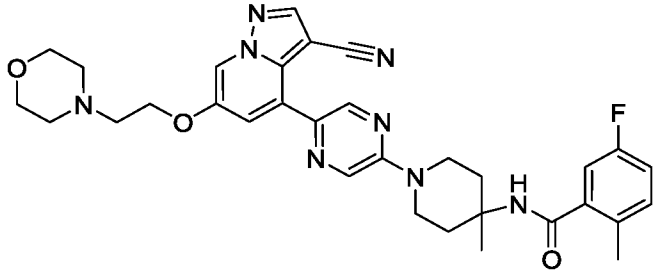
[003060] Приклад 695



[003061] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003062] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P129; 20 мг, 0,0290 ммоль), HATU (13 мг, 0,035 ммоль) і 3-хлоропіколінової кислоти (5,0 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (579 мкл) додавали DIEA (15 мкл, 0,087 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% MeOH в EtOAc з 0,2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (4 мг, вихід 22%), МС (apci) m/z = 602,3 (M+H).

[003063] Приклад 696

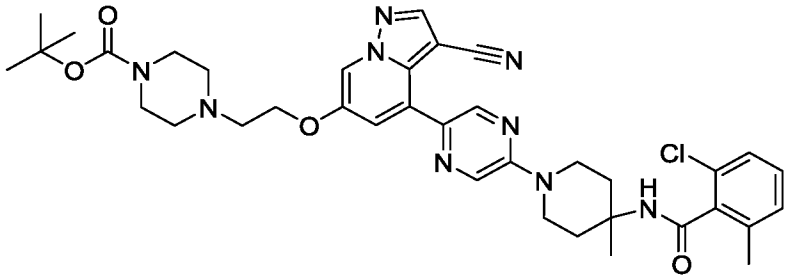


[003064] N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід

[003065] У розчин біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P129; 20 мг, 0,0290 ммоль), HATU (13 мг, 0,035 ммоль) і 5-флуоро-2-метилбензенової кислоти (4,9 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (579 мкл) додавали DIEA (15 мкл, 0,087 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-10% MeOH в EtOAc з 0,2% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (4 мг, вихід 22%), МС (apci) m/z = 599,3

(M+H).

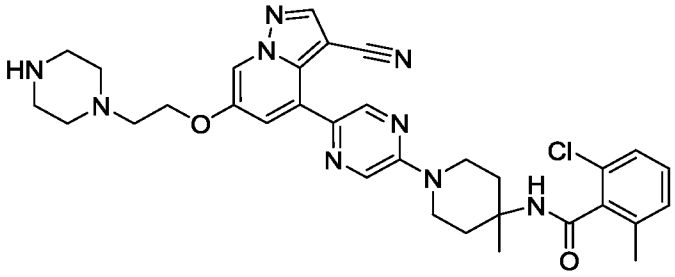
[003066] Приклад 697



[003067] трет-Бутил-4-(2-((4-(5-(4-(2-хлоро-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилат

[003068] У пробірці під тиском, через суміш трет-бутил-4-(2-((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату (інтермедіат P141; 50 мг, 0,10 ммоль), 2-хлоро-N-(1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (інтермедіат R48; 38 мг, 0,10 ммоль), 2 M $K_3PO_{4(водн.)}$ (151 мкл, 0,30 ммоль), X-phos (9, 6 мг, 0,02 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (4,6 мг, 0,0050 ммоль) в діоксані (503 мкл) продували Ar(г) протягом 3 хвилин, а потім посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом 4 год при 80 °C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ (4x). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x), сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок двічі очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану, потім з 0-20% MeOH в ДХМ як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2,04 мг, вихід 2%). МС (apci), m/z = 714,3 (M+H).

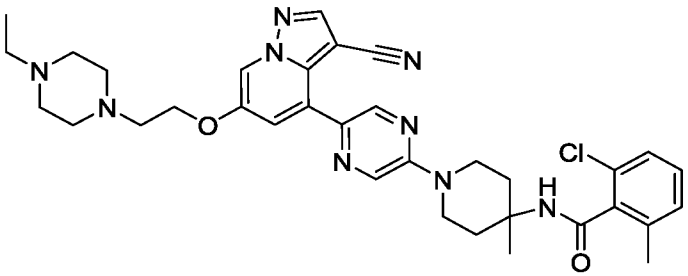
[003069] Приклад 698



[003070] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003071] Розчин трет-бутил-4-(2-((4-(5-(4-(2-хлоро-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)етил)піперазин-1-карбоксилату (Приклад 697; 26 мг, 0,036 ммоль) в ДХМ (1 мл) і ТФК (1 мл, 13 ммоль) перемішували протягом 45 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш додавали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ (20 мл), екстрагували сумішшю ДХМ:ізо-PrOH 4:1 (3-x) і елюювали через фільтр PS. Органічні речовини випаровували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% ДХМ у суміші ізомерів гексану, потім 0-10% MeOH в ДХМ з 0,1% NH4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки 7 мг, вихід 31%). МС (apci) m/z = 614,2 (M+H).

[003072] Приклад 699

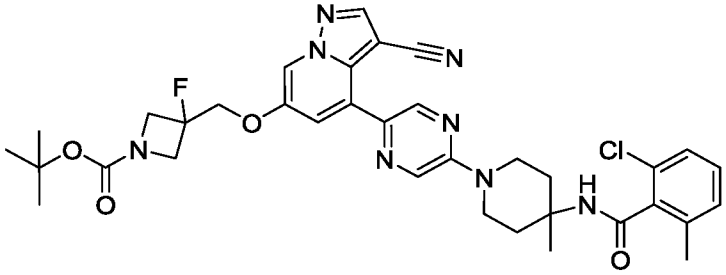


[003073] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003074] У розчин 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(піперазин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-

а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (Приклад 698; 6 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (488 мкл) додавали ацетальдегід (2,74 мкл, 0,0488 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (20,7 мг, 0,10 ммоль), потім перемішували протягом 2 днів при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-20% MeOH в ДХМ з 0,1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (1,33 мг, 20% вихід). МС (apci) m/z = 642,3 (M+H).

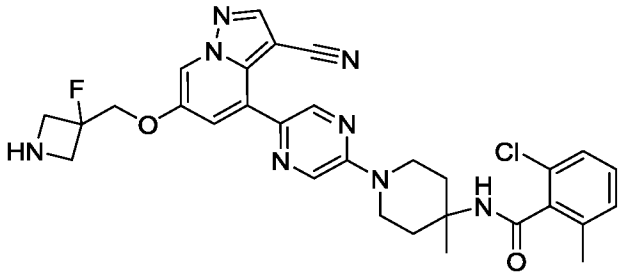
[003075] Приклад 700



[003076] трет-Бутил-3-(((4-(5-(4-(2-хлоро-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилат

[003077] У трубці під тиском, через суміш трет-бутил-3-(((3-ціано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (інтермедіат P144; 125 мг, 0,264 ммоль), 2-хлоро-N-(1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (інтермедіат R48; 50 мг, 0,132 ммоль), 2 М $K_3PO_{4(водн.)}$ (198 мкл, 0,395 ммоль), X-phos (12,6 мг, 0, 0264 ммоль)) і $Pd_2(dba)_3$ (6,04 мг, 0,00659 ммоль) в діоксані (659 мкл) продували Ar(г) протягом 10 хвилин, а потім посудину герметизували. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °С. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли ДХМ та екстрагували водою (3х) та насиченим розчином хлориду натрію (1х). Органічні екстракти випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (28,2 мг, вихід 31%). МС (apci), m/z = 689,3 (M+H).

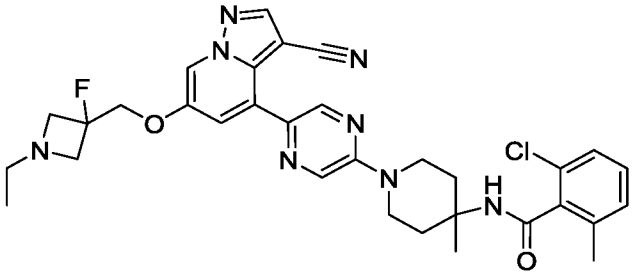
[003078] Приклад 701



[003079] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003080] Розчин трет-бутил-3-(((4-(5-(4-(2-хлоро-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (Приклад 700; 27 мг, 0,039 ммоль) в ДХМ (1 мл) і ТФК (0,2 мл, 2,6 ммоль) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% ДХМ/10% MeOH/1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (19 мг, вихід 82%). МС (apci) m/z = 589,2 (M+H).

[003081] Приклад 702

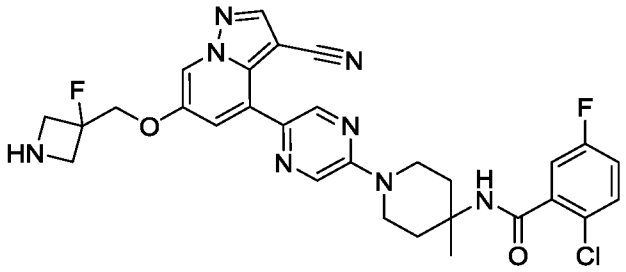


[003082] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-етил-3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-

а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003083] У розчин 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензаміду (Приклад 701; 16 мг, 0,0270 ммоль) в ДХМ (0,15 мл) додавали ацетальдегід (7,6 мкл, 0,136 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (29 мг, 0,136 ммоль), потім перемішували протягом 15 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (5-95% ацетонітрилу у воді з 0,1% ТФК) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 617,2 (M+H).

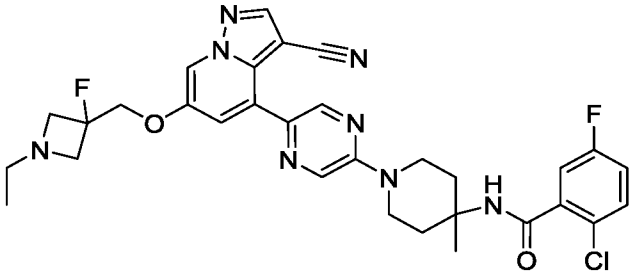
[003084] Приклад 703



[003085] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід

[003086] Розчин трет-бутил-3-(((4-(5-(4-(2-хлоро-5-флуоробензамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (інтермедіат P154; 3 мг, 0,0043 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) і ТФК (0,05 мл, 0, 65 ммоль) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли ДХМ, додавали насичений $NaHCO_{3(водн.)}$ та двухфазну суміш екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,79 мг, вихід 70%). МС (apci) m/z = 593,2 (M+H).

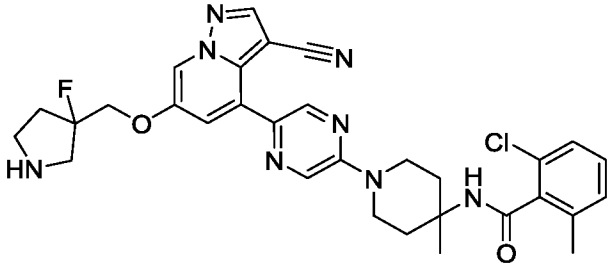
[003087] Приклад 704



[003088] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((1-етил-3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід

[003089] У розчин 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензаміду (Приклад 703; 16 мг, 0,0270 ммоль) в ДХМ (1,72 мл) додавали ацетальдегід (7,57 мкл, 0,135 ммоль) і $NaBH(AcO)_3$ (57,2 мг, 0,270 ммоль), потім перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-20% MeOH в ДХМ з 0,1% NH_4OH як градієнт елюента) з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (2 мг, 12% вихід). МС (apci) m/z = 521,2 (M+H).

[003090] Приклад 705

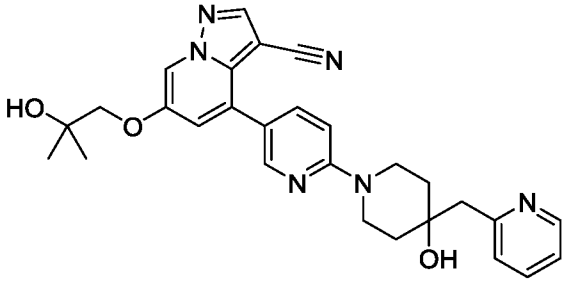


[003091] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуоропіролідин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003092] Розчин трет-бутил-3-(((4-(5-(4-(2-хлоро-6-метилбензамідо)-4-метилпіперидин-1-

іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуоропіролідин-1-карбоксилату (інтермедіат P149; 15 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (1 мл) і ТФК (1 мл, 13 ммоль) перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі (використовуючи 0-100% ДХМ в суміші ізомерів гексану, потім 0-10% MeOH в ДХМ з 0,1% NH_4OH як градієнт елюента з отриманням очищеної вказаної в заголовку сполуки (7 мг, вихід 60%). МС (apci) m/z = 603,2 (M+H).

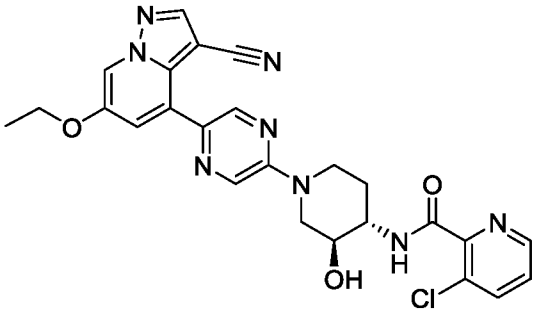
[003093] Приклад 706



[003094] 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003095] До суспензії 4-(6-флуоропіридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P42, 90 мг, 0,276 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали DIEA (193 мкл, 1,10 ммоль) з наступним додаванням гідрохлорид 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-олу (69 мг, 0,303 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 60 годин, потім очищали безпосередньо за допомогою хроматографії на зворотній фазі C18 (використовуючи 5-95% ацетонітрилу у воді з 0,1% ТФК як градієнт елюента). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, частково випаровували при зниженому тиску для видалення ACN, потім розподіляли між насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ та ДХМ. Двофазну суміш екстрагували додатковою кількістю ДХМ (2x). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Залишок обробляли ультразвуком в Et_2O (2 мл), а потім випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (48 мг, 35% вихід). МС (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[003096] Приклад 707



[003097] 3-хлоро-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)піколінамід

[003098] Стадія 1: Отримання трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамат. До суміші 6-етокси-4 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P110, 296 мг,0,782 ммоль) і трет-бутил((3S,4S)-1-(5-хлоропіразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (інтермедіат R53, 181 мг, 0,55 ммоль) в діоксані (2,7 мл) додавали XPhos (52 мг, 0,11 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (25 мг, 0,028 ммоль) і K_3PO_4 (2 М водн., 0,82 мл). Реакційну суміш продували аргоном протягом однієї хвилини, потім нагрівали до 85 ºC і перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (15 мл) та екстрагували ДХМ (3×15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (15 мл), сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (0-15% MeOH/ДХМ), отримуючи вказану в заголовку сполуку (147 мг, вихід 56%). МС (apci) m/z = 480,2 (M+H).

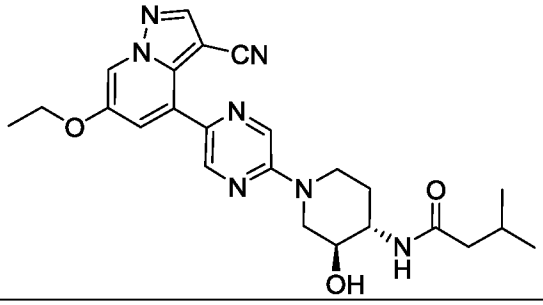
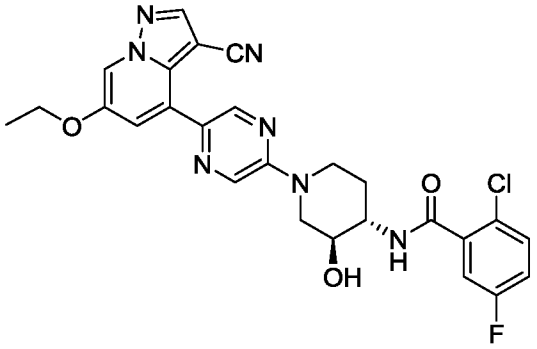
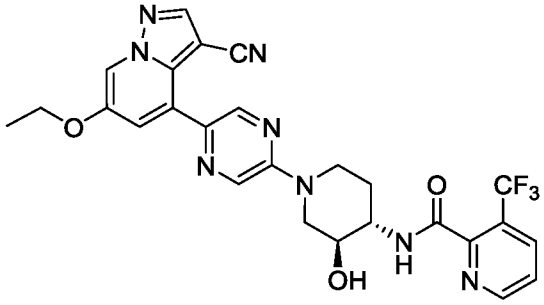
[003099] Стадія 2: Отримання 4-(5-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. Розчин трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (147 мг, 0,31

ммоль) в ДХМ (3 мл) і ТФК (2 мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Розчин випаровували при зниженому тиску, потім розбавляли насиченим $NaHCO_3$ (10 мл) та екстрагували ДХМ (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (58 мг, 50% вихід). МС (apci) m/z = 380,2 (M+H).

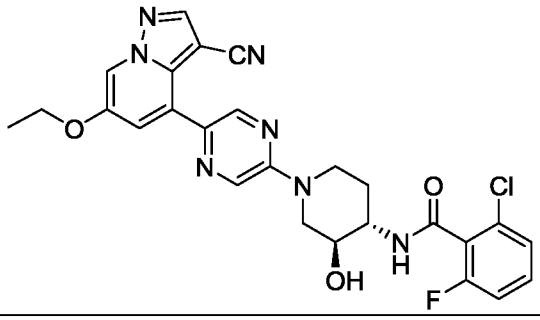
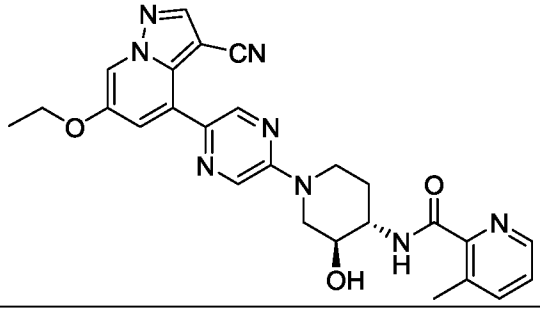
[003100] Стадія 3: Отримання 3-хлоро-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)піколінаміду. До розчину 4-(5 -((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (21,2 мг, 0,056 ммоль) в ДМСО (0,6 мл) додавали 3-хлоропіколінову кислоту (8,8 мг, 0,056 ммоль) і DIEA (0,1 мл, 0,56 ммоль), а потім додавали HATU (23, 4 мг, 0,061 ммоль). Після перемішування протягом 80 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли насиченим $NaHCO_3$ (5 мл) та екстрагували ДХМ (3×5 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (5 мл), сушили над безводним $Na_2SO_{4(тв)}$, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (29 мг, вихід 99%). МС (apci) m/z = 519,1 (M+H).

[003101] Сполуки з таблиці ZZZ були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в прикладі 707, стадія 3, замінюючи 3-хлоропіколінову кислоту відповідною карбоновою кислотою.

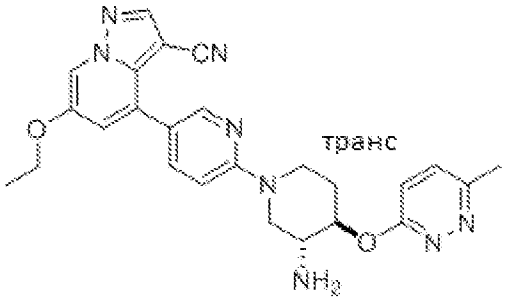
Таблиця ZZZ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
708		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід	464,2 (M+H)
709		2-хлоро-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід	536,1 (M+H)
710		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-(трифлуорометил)піколінамід	553,1 (M+H)

Таблиця ZZZ

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
711		2-хлоро-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-6-флуоробензамід	536,1 (M+H)
712		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилпіколінамід	499,2, 521,2 (M+H, M + Na)

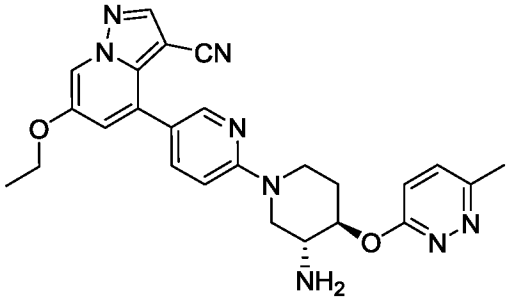
[003102] Приклад 713



[003103] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[003104] Суміш трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамату (інтермедіат Р158, 0,025 г, 0,052 ммоль), 3-хлоро-6-метилпіридазину (0,010 г, 0,078 ммоль) і NaH (0,0042 г, 0,10 ммоль) в ДМФА (0,26 мл) нагрівали до 90 °С протягом ночі. Потім суміш випаровували і очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді з 1% ТФК). Потім в суміш додавали ДХМ і насичений $NaHCO_3$. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і випаровували, отримуючи вказаний в заголовку продукт (6,4 мг, вихід 26%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

[003105] Приклад 714

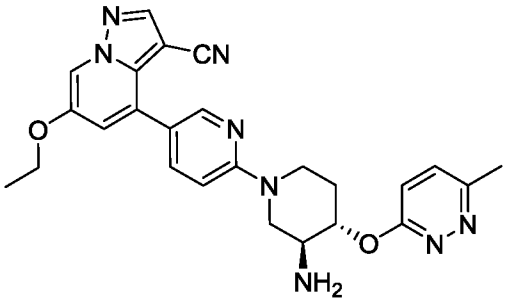


[003106] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

[003107] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (Приклад 713, 65 мг, 0,138 ммоль) очищали за

допомогою НФХ-хіральної хроматографії (5-70% MeOH: ІПС: DEA 80:20: 0,1) з отриманням двох продуктів. Бажаний продукт виділяли з фракцій, що містять пік 1, та її довільно визначили як (R,R)-ізомер (6,6 мг). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

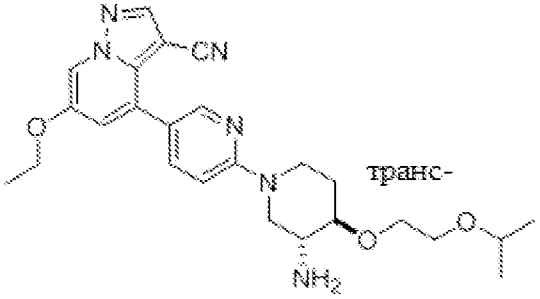
[003108] Приклад 715



[003109] 4-(6-((3S,4S)-3-аміно-4-((6-метилпіридазин-3-іл)окси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003110] Зазначену в заголовку сполуку отримували і очищали хіральною хроматографією відповідно до методики, яка описана в прикладі 714. Бажаний продукт виділяли з фракцій, що містять пік 2, та її довільно визначили як (S,S)-ізомер (9,1 мг). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

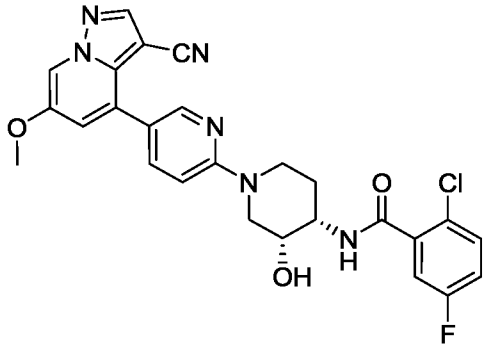
[003111] Приклад 716



[003112] 4-(6-((3R,4R)-3-аміно-4-(2-ізопропоксиетокси)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003113] Суміш трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамату (інтермедіат P158, 0,035 г, 0,073 ммоль), 2-(2-брометокси)пропану (0,012 г, 0,073 ммоль) і NaH (0,0035 г, 0,088 ммоль) в ДМФА (0,49 мл) нагрівали до 90 °C протягом ночі. Суміш випаровували і очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді з 1% ТФК). Фракції, що містять продукт, випаровували і розподіляли між ДХМ і насиченим $NaHCO_3$. Після поділу фаз і водної екстракції за допомогою ДХМ об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і випаровували, отримуючи вказаний в заголовку продукт (2,9 мг, вихід 8,5%). МС (apci) m/z = 465,3 (M+H).

[003114] Приклад 717

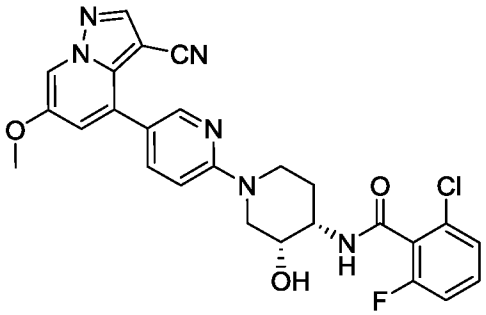


[003115] 2-хлоро-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід

[003116] Суміш 4-(6-((3R,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P159, 0,025 г, 0,0686 ммоль), 2-хлоро-5-флуоробензенової кислоти (0,0180 г, 0,103 ммоль), HATU (0,0522 г, 0,137 ммоль) і основи Хуніга (0,0358 мл, 0,206 ммоль) в ДМСО (0,686 мл) перемішували при к.т. протягом ночі. У суміш додавали ДХМ і воду. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували. Неочищену речовину очищали

препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді з 1% ТФК). До об'єднаних фракцій, що містять продукт, додавали ДХМ і насичений $NaHCO_3$. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту (0,0198 г, вихід 55,4%). МС (apci) m/z = 521,1 (M+H).

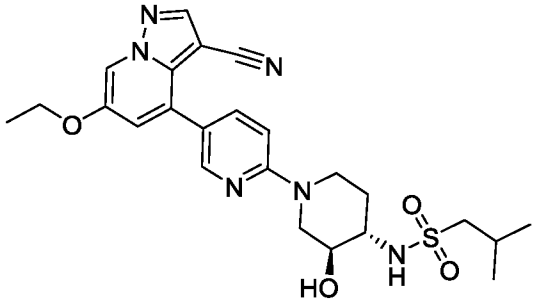
[003117] Приклад 718



[003118] 2-хлоро-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин 4 іл)-6-флуоробензамід

[003119] Зазначений в заголовку продукт отримували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 717, замінюючи 2-хлоро-5-флуоробензенову кислоту на 2-хлоро-6-флуоробензенову кислоту. МС (apci) m/z = 521,1 (M+H).

[003120] Приклад 719

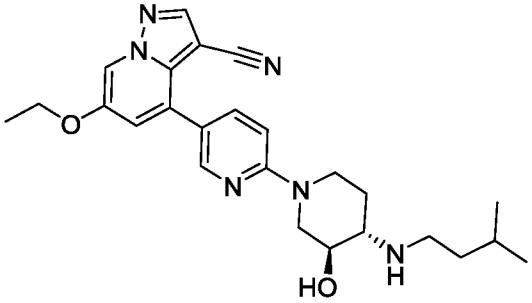


[003121] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-2-метилпропан-1-сульфонамід

[003122] У розчин дигідрохлорид 4-(6-((3S,4S)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (Приклад 522, стадія 1; 30,6 мг, 0,0678 ммоль) і 2-метилпропан-1-сульфонілхлориду (15,9 мг, 0,102 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали DIEA (0,118 мл, 0,678 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі за 1 годину. Реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелі (30-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням зазначеної в заголовку продукту.

[003123] (12,3 мг, вихід 36,4%). МС (apci) m/z = 499,2, 521,2 (M+H, M+Na).

[003124] Приклад 720

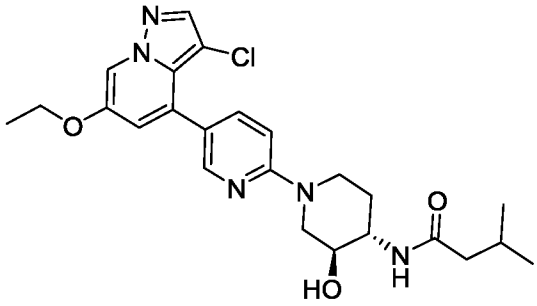


[003125] 6-етокси-4(6-((3S,4S)-3-гідрокси-4-(ізопентиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003126] Зазначений в заголовку продукт отримували відповідно до процедури, описаної в прикладі 719, замінюючи 2-метилпропан-1-сульфонілхлорид на 1-бромо-3-метилбутан. Неочищену речовину спочатку очищали хроматографією на силікагелі (0-25% MeOH в ДХМ), а потім препаративною ВЕРХ (15-85% ACN у воді з 0,1% ТФК). Об'єднані фракції, що містять продукт, розподіляли між насиченим $NaHCO_3$ і сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і об'єднані органічні екстракти пропускали через фільтр з PS-сепаратором і випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (2,7 мг, вихід 8%).

МС (apci) m/z = 449,3 (M+H).

[003127] Приклад 721

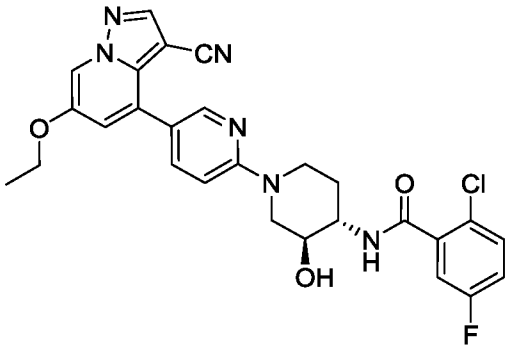
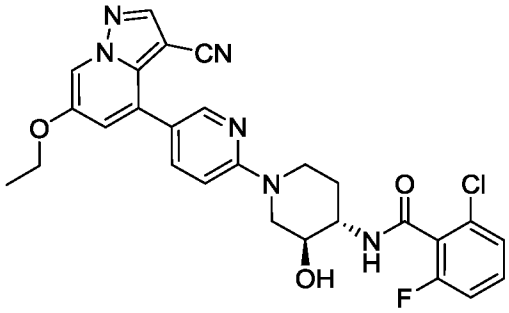


[003128] N-((3S,4S)-1-(5-(3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

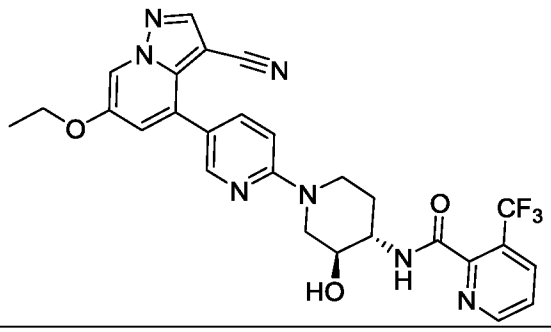
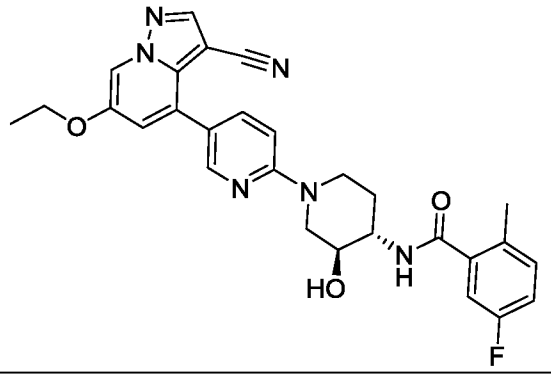
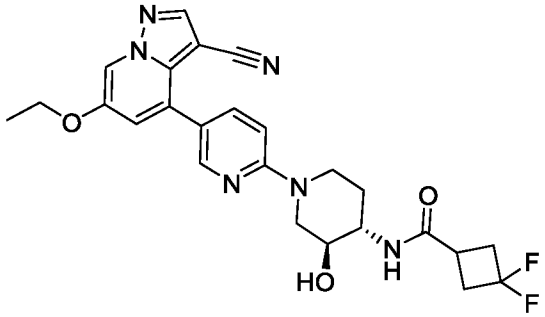
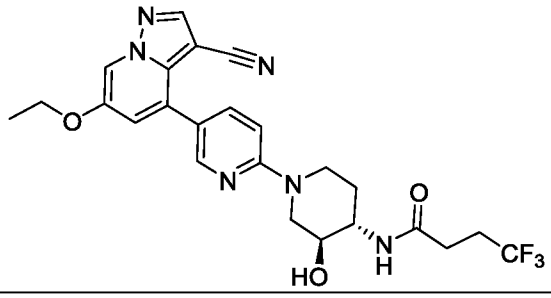
[003129] У розчин дигідрохлорид (3S,4S)-4-аміно-1-(5-(3-хлоро-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-олу (інтермедіат P161; 50 мг, 0,109 ммоль) в ДХМ (1 мл, 0,109 ммоль) додавали DIEA (0,190 мл, 1,09 ммоль) і 3-метилбутаноілхлорид (19,6 мг, 0,163 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім очищали хроматографією на силікагелі (20-100% EtOAc в гексані) з отриманням зазначеного в заголовку продукту у вигляді білої твердої речовини (14,6 мг, вихід 28%). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[003130] Сполуки з таблиці X1 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному на стадії 2 в синтезі N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло)[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбоксаміду (Приклад 522), замінюючи 1-(трифлуорометил)циклобутан-1-карбонову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Зазначені в заголовку сполуки виділяли після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента.

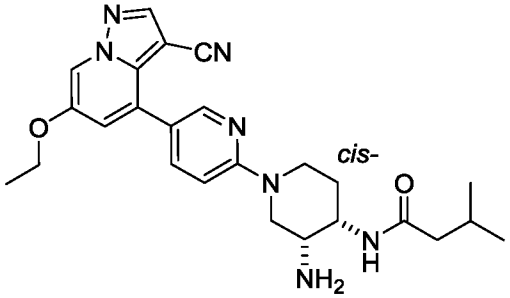
Таблиця X1

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
722		2-хлоро-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід	535,2 (M+H)
723		2-хлоро-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-6-флуоробензамід	535,1 (M+H)

Таблиця X1

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
724		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-(трифлуорометил)піколінамід	552,1 (M+H)
725		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	515,2, 557,2 (M+H, M + Na)
726		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3,3-дифлуороциклобутан-1-карбоксамід	497,2 (M+H)
727		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-4,4,4-трифлуоробутанамід	503,1 (M+H)

[003131] Приклад 728



[003132] N-((3R,4S)-3-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

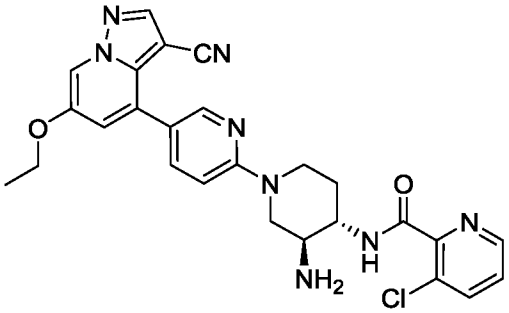
[003133] Стадія 1: Отримання (3R,4R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-ілметансульфонату. Суміш трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-3-іл)карбамату (інтермедіат P158, 0,0234 г, 0,0489 ммоль), метансульфонілхлориду (0,00454 мл, 0,0587 ммоль) і основи Хуніга (0,0128 мл, 0,0733 ммоль) в ДХМ (0,489 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. У суміш додавали ДХМ і воду. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,025 г, вихід 91,9%). МС (apci) m/z = 557,2 (M+H).

[003134] Стадія 2: Отримання трет-бутил((3R,4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату. (3R,4R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-ілметансульфонат (0,025 г, 0,045 ммоль) і NaN_3 (0,0035 г, 0,054 ммоль) в ДМФА (0,45 мл) нагрівали до 90 °C протягом ночі. У суміш додавали ДХМ і воду. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,021 г, вихід 93%). МС (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[003135] Стадія 3: Отримання трет-бутил((3R,4S)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату. Трет-бутил((3R,4S)-4-азидо-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамат (0,021 г, 0,042 ммоль) і Pd/C перемішували MeOH в атмосфері H_2 протягом 4 годин. Потім суміш фільтрували і випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,017 г, 85% вихід). МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[003136] Стадія 4: Отримання N-((3R,4R)-3-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-метилбутанаміду. Суміш трет-бутил((3R,4S)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату (0,017 г, 0,0356 ммоль), 3-метилбутанової кислоти (0,00545 г, 0,0534 ммоль), HATU (0,0271 г, 0,0712 ммоль) і основи Хуніга (0,00806 мл,0,0463 ммоль) в ДМСО (0,356 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. У суміш додавали ДХМ і воду. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і випаровували, а потім перемішували ДХМ (1 мл) і ТФК (1 мл) протягом 1 години. Суміш випаровували, а потім очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ACN у воді з 1% ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували і додавали ДХМ, і насичений $NaHCO_3$. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи вказаний в заголовку продукт (0,0066 г, вихід 40%). МС (apci) m/z = 462,2 (M+H).

[003137] Приклад 729



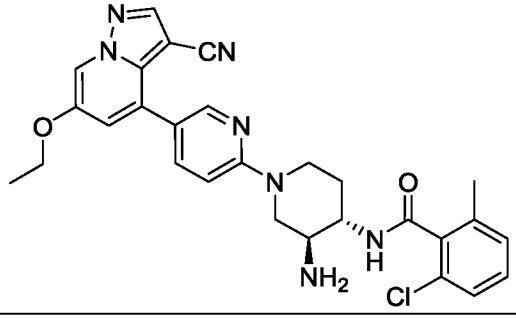
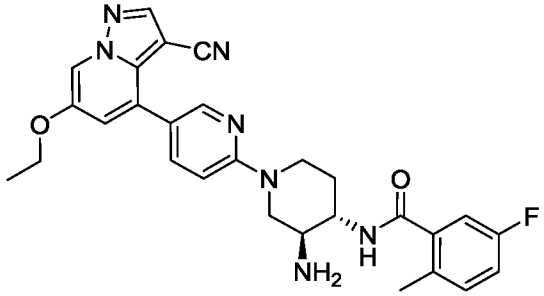
[003138] N-((3S,4S)-3-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-хлоропіколінамід

[003139] Суміш трет-бутил((3S,4S)-4-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)карбамату (інтермедіат P162; 0,026 г, 0,0544 ммоль), 3-хлоропіколінової кислоти (0,00944 г, 0,0599 ммоль), HATU (0,0414 г, 0,109 ммоль) і основи Хуніга (0,0123 мл, 0,0708 ммоль) в ДМСО (0,544 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. У суміш додавали ДХМ і воду. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували. Сконцентровану речовину перемішували з ДХМ (1 мл) і ТФК (1 мл) протягом 1 години, потім випаровували і очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ацетонітрил у воді з 1% ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували і розподіляли між ДХМ та насиченим $NaHCO_3$. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту (0,008 г, вихід 28,4%). МС (apci) m/z = 517,2 (M+H).

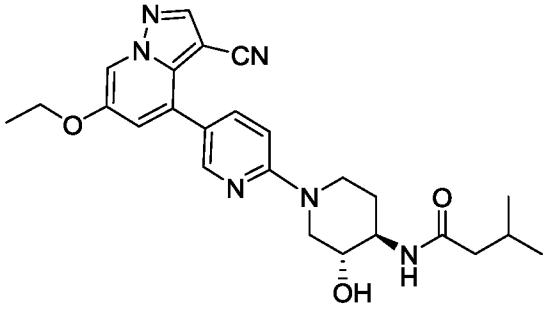
[003140] Сполуки з таблиці X2 були отримані з використанням способу, що аналогічний

описаному в прикладі 729, замінюючи 3-хлоропіколінову кислоту відповідною карбоновою кислотою. Завершення реакцій контролювали за допомогою РХМС, а тривалість реакції коригували відповідно. Зазначені в заголовку сполуки виділяли після хроматографічного очищення з використанням відповідного градієнта елюента.

Таблиця X2

№ Прикладу	Структура	Хімічна назва	МС (apci) m/z
730		N-((3S,4S)-3-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-хлоро-6-метилбензамід	530,2 (M+H)
731		N-((3S,4S)-3-аміно-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-5-флуоро-2-метилбензамід	514,2 (M+H).

[003141] Приклад 732

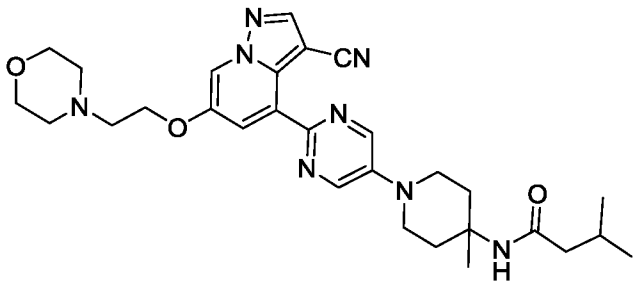


[003142] N-((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[003143] Стадія 1: Отримання 4-(6-((3R,4R)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До розчину трет-бутил((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)карбамату (Приклад 512; 110 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) і додавали ТФК (1 мл). Після 90-хвилинного перемішування реакційну суміш випаровували, розчиняли в мінімальній кількості MeOH і пропускали через фільтр зі смолою P1-HCO_3. Видалення розчинника при зниженому тиску давало вказану в заголовку сполуку, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення, припускаючи кількісний вихід. МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[003144] Стадія 2: Отримання N-((3R,4R)-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-3-метилбутанаміду. Суміш 4-(6-((3R,4R)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (24 мг,0,0634 ммоль), 3-метилбутанової кислоти (0,01 мл, 0,063 ммоль), ДХМ (0,6 мл), DIEA (0,066 мл, 0,38 ммоль) і HATU (29 мг, 0,076 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою (по 10 мл кожного). Органічний шар випаровували і очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ацетонітрил у воді з 1% ТФК) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (2 мг, вихід 6%). МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

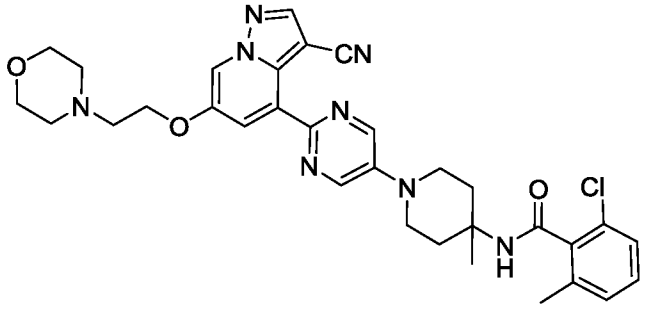
[003145] Приклад 733



[003146] N-(1-(2-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл) піримідин-5-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[003147] До розчину 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піримідин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (P163, 4 мг, 0,00865 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) додавали 3-метилбутанову кислоту (0,001 мл, 0,013 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,009 мл, 0,052 ммоль) і HATU (4,3 мг, 0,0112 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розподіляли між ДХМ та насиченим $NaHCO_3$. Після поділу фаз водний шар екстрагували ДХМ (3×10 мл). Органічні екстракти об'єднували і випаровували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ (5-95% ацетонітрилу у воді з 1% ТФК) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (1,7 мг, 36%). МС (apci) m/z = 547,3 (M+H).

[003148] Приклад 734

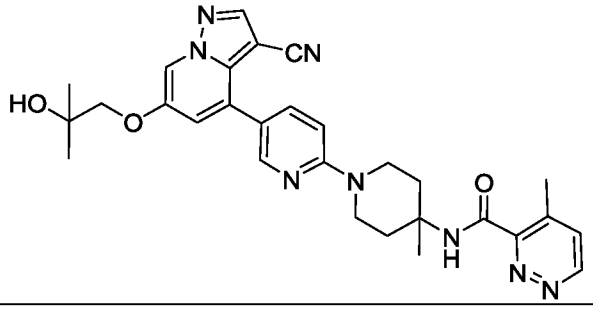


[003149] 2-хлоро-N-(1-(2-(3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл) піримідин-5-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

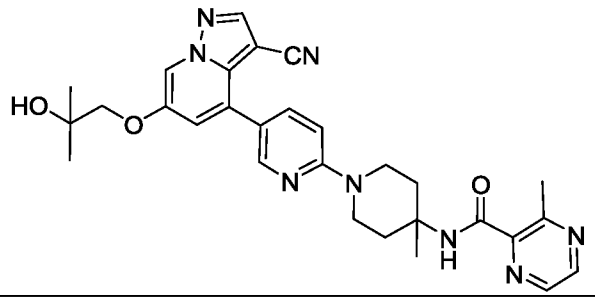
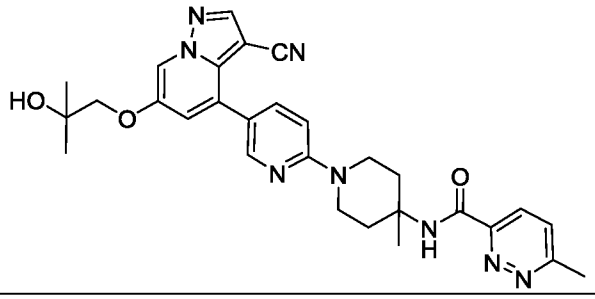
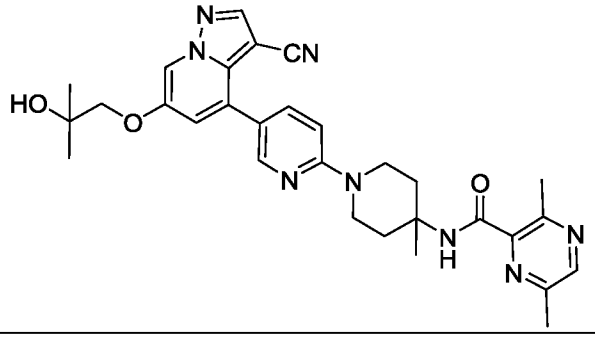
[003150] Зазначену в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 733, замінюючи 3-метилбутанову кислоту 2-хлоро-6-метилбензеновою кислотою. МС (apci) m/z = 615,2 (M+H).

[003151] Сполуки з таблиці X3 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в Прикладі 88, замінюючи 3,6-диметилпіколінову кислоту на відповідну карбонову кислоту.

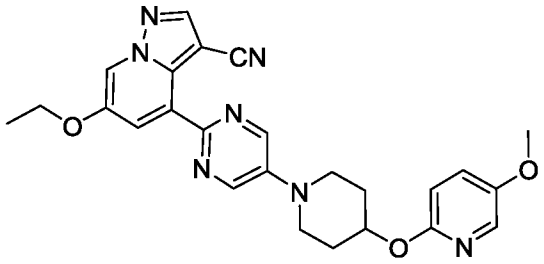
Таблиця X3

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
735		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-4-метилпіридазин-3-карбоксамід	541,2 (M+H).

Таблиця X3

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
736		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-метилпіразин-2-карбоксамід	541,2 (M+H)
737		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилпіридазин-3-карбоксамід	541,2 (M+H)
738		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3,6-диметилпіразин-2-карбоксамід	555,3 (M+H)

[003152] Приклад 739



[003153] 6-етокси-4(5(4-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

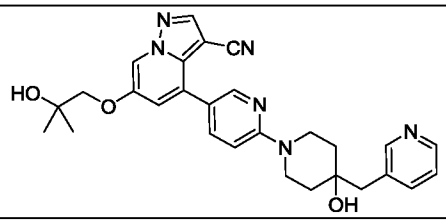
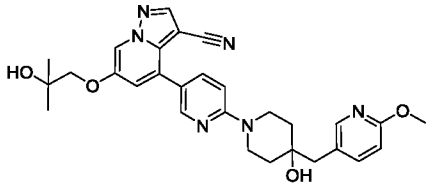
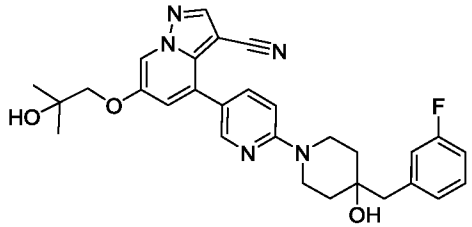
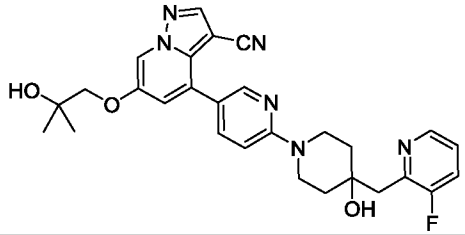
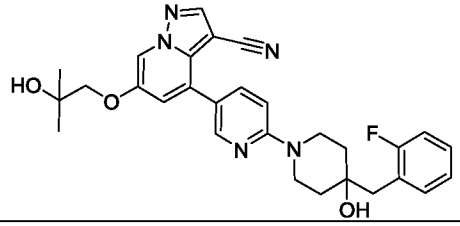
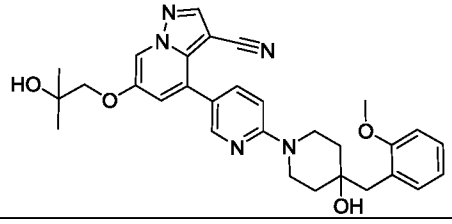
[003154] Стадія 1: Отримання 4-(5-бромопіримідин-2-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. До (3-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)боронової кислоти (інтермедіат P110, 190 мг, 0,61 ммоль) і 5-бромо-2-йодопіримідину (225 мг, 0,789 ммоль) в діоксані (2 мл) додавали XPhos (58 мг, 0,121 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (3,3 мг, 0,03 ммоль) і K_3PO_4 (2 М водн., 0,9 мл,1,8 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і нагрівали при 85 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли в 1:1 ДХМ: вода (30 мл). Після поділу фаз водний шар екстрагували ДХМ (2×15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (0-60% EtOAc/суміш ізомерів гексану), отримуючи вказану в заголовку сполуку (30 мг, 14%).

[003155] Стадія 2: Отримання 6-етокси-4(5(4-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу. Суміш 4-(5-бромопіримідин-2-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (30 мг, 0,087 ммоль), 5-метокси-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (37 мг, 0,18 ммоль), Cs_2CO_3 (57 мг, 0,17 ммоль), XPhos (4 мг, 0,0087 ммоль) і

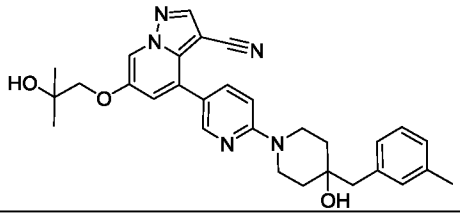
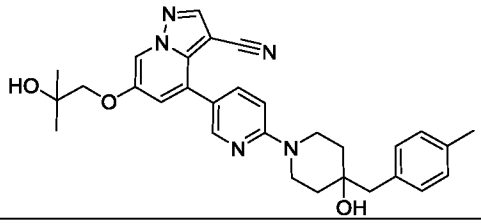
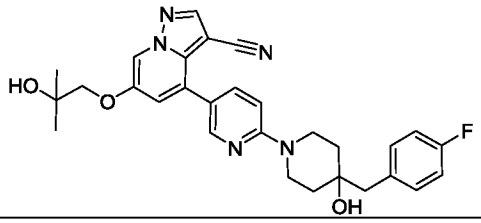
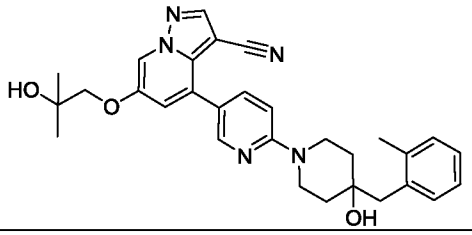
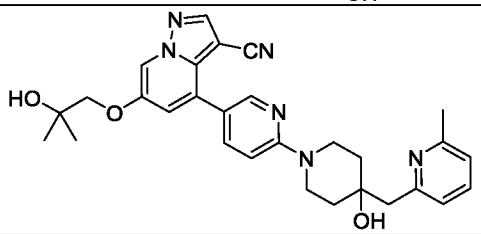
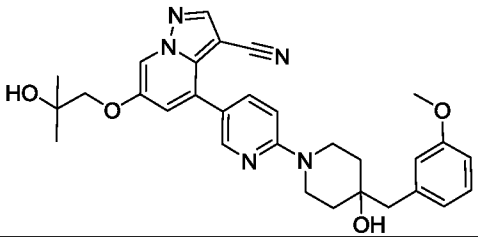
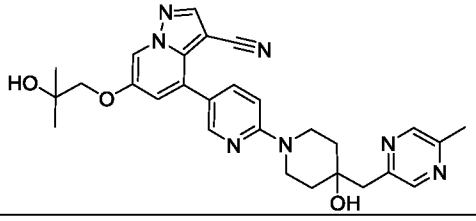
$Pd_2(dba)_3$ (4 мг, 0,0044 ммоль) в діоксані (0,44 мл) продували аргоном і перемішували при 90 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли в 1:1 ДХМ: вода (20 мл). Після поділу фаз водний шар екстрагували ДХМ (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Неочищену речовину очищали препаративною ТШХ (10% MeOH в ДХМ), отримуючи вказаний в заголовку продукт (1,4 мг, 3%). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[003156] Сполуки з таблиці X4 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в Прикладі 706, замінюючи гідрохлорид 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-ол відповідним інтермедіатом піперидину.

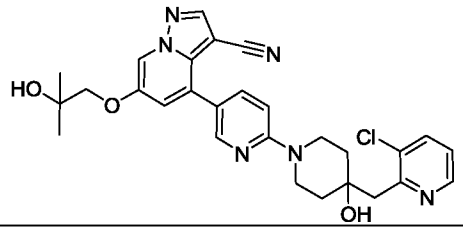
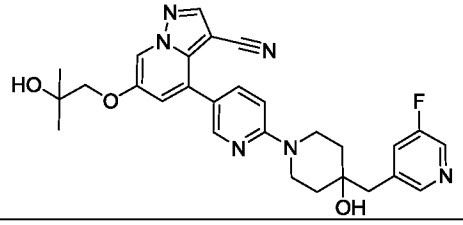
Таблиця X4

Приклад №	Структура	Хімічна назва	PXMC m/z	Інтермедіат
740		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-3-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	499,2 (M+H).	Гідрохлорид 4-(піридин-3-ілметил)піперидин-4-ол (комерційно доступний)
741		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	529,2 (M+H)	R66
742		4-(6-(4-(3-флуоробензил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	516,2 (M+H)	R67
743		4-(6-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	517,2 (M+H).	R68
744		4-(6-(4-(2-флуоробензил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	516,3 (M+H)	R55
745		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-(2-метоксибензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	528,3 (M+H)	R56

Таблиця X4

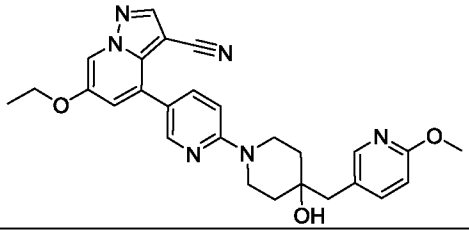
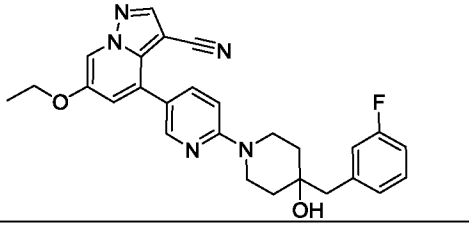
Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z	Інтермедіат
746		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-(3-метилбензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	512,3 (M+H)	R62
747		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-(4-метилбензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	512,2 (M+H)	R63
748		4-(6-(4-(4-флуоробензил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	516,2 (M+H)	R57
749		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-(2-метилбензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	512,3 (M+H)	R64
750		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-((6-метилпіридин-2-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	513,2 (M+H)	R58
751		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-(3-метоксибензил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	528,3 (M+H)	R59
752		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гідрокси-4-((5-метилпіразин-2-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	514,3 (M+H)	R65

Таблиця X4

Приклад №	Структура	Хімічна назва	PXMC m/z	Інтермедіат
753		4-(6-(4-((3-хлоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	533,2 (M+H)	R60
754		4-(6-(4-((5-флуоропіридин-3-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	517,3 (M+H).	R61

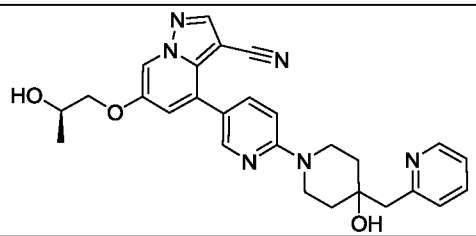
[003157] Сполуки з таблиці X5 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в прикладі 325, замінюючи 4-бензилпіперидин-4-ол відповідною проміжною сполукою піперидина.

Таблиця X5

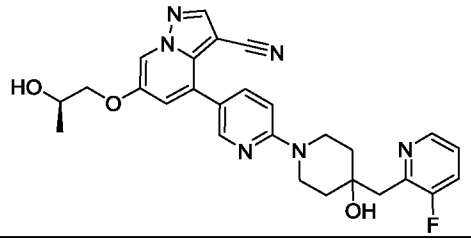
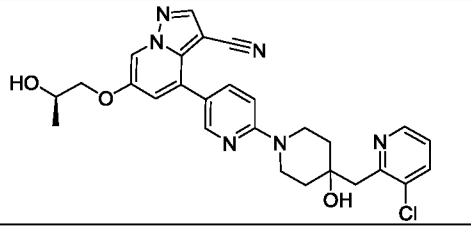
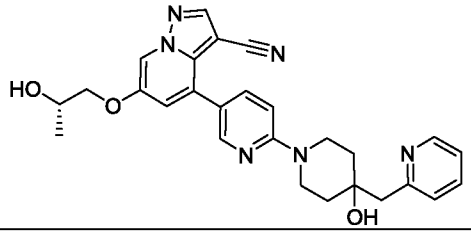
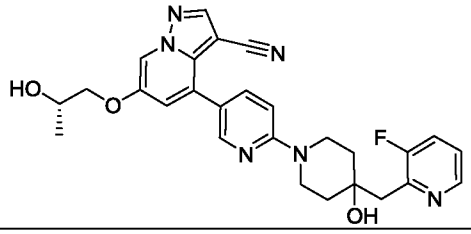
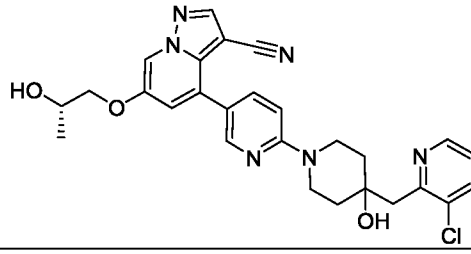
Приклад №	Структура	Хімічна назва	MC (m/z)	Інтермедіат
755		6-етокси-4(6-(4-гідрокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	485,2 (M+H)	R66
756		6-етокси-4(6-(4-(3-флуоробензил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	472,2 (M+H)	R67

[003158] Сполуки з таблиці X6 були отримані відповідно до методики, яка описана в прикладі 415, шляхом приведення в контакт або проміжної сполуки P80 (спосіб A), або проміжної сполуки P165 (спосіб B) з відповідною проміжною сполукою піперидину.

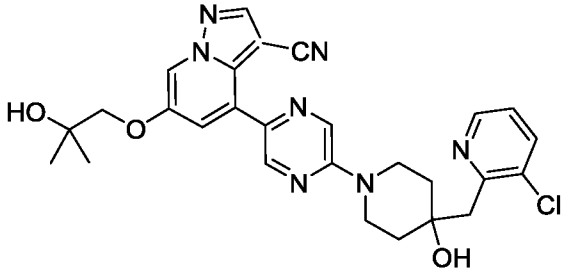
Таблиця X6

Приклад №	Структура	Хімічна назва	MC (m/z)	Інтермедіат (Спосіб)
757		(R)-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	485,3 (M+H)	Гідрохлорид 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-ол (Комерційно доступний) (Спосіб A)

Таблиця X6

Приклад №	Структура	Хімічна назва	МС (m/z)	Інтермедіат (Спосіб)
758		(R)-4-(6-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	503,2 (M+H)	R68 (Спосіб A)
759		(R)-4-(6-(4-((3-хлоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	519,1 (M+H)	R60 (Спосіб A)
760		(S)-4-(6-(4-гідрокси-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	485,2 (M+H)	Гідрохлорид 4-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-ол (Комерційно доступний) (Спосіб Б)
761		(S)-4-(6-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	503,2 (M+H)	R68 (спосіб B)
762		(S)-4-(6-(4-((3-хлоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідроксипропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил	519,2 (M+H)	R60 (спосіб B)

[003159] Приклад 763

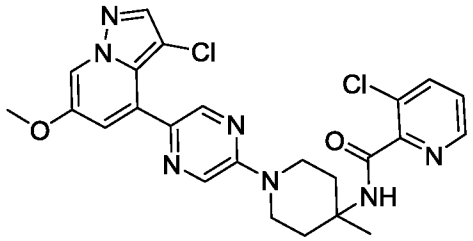


[003160] 4-(5-(4-((3-хлоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003161] У посудину високого тиску завантажували 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (P166 76,0 мг, 0,213 ммоль), 1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-((3-хлоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол (R69, 65,6 мг, 0,193 ммоль) і K_3PO_4 (123 мг, 0,580 ммоль), потім 1,4-діоксан (1,5 мл) і воду (0,2 мл). Реакційну суміш продували N_2 протягом 10 хвилин, після чого вводили $Pd_2(dba)_3$ (8,85 мг,

0,00967 ммоль) і XPhos (18,4 мг, 0,0387 ммоль). Реакційну суміш продували N_2 протягом додаткових 3 хвилин, а потім герметизували і нагрівали до 100 °C протягом 3 днів до досягнення ~ 79% перетворення (РХМС). Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли 60/40 ACN:H_2O з 2% ТФК і фільтрували через Pall Acrodisc для видалення твердих речовин. Фільтрат упарювали і очищали препаративною ВЕРХ (40-60% ACN/H_2O з 0,1% ТФК). Об'єднані фракції, що містять продукт, випаровували і залишок розчиняли в MeOH і фільтрували через смолу MP-HCO_3. Фільтрат упарювали з отриманням зазначеного в заголовку продукту у вигляді жовтого порошку (2,0 мг, 1,9%). МС (apci) m/z = 534,2 (M+H).

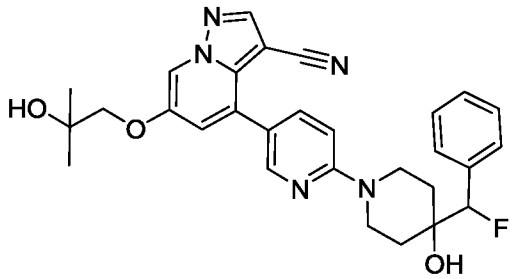
[003162] Приклад 764



[003163] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003164] До суміші 3-хлоропіколіново] кислоти (23 мг, 0,14 ммоль) і HATU (37 мг, 0,097 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) додавали DIEA (84 мкл, 0,48 ммоль). Після 30-хвилинного перемішування при кімнатній температурі однією порцією додавали 1-(5-(3-хлоро-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-амін (інтермедіат P175, 29 мг, 0,078 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища, потім розподіляли між насиченим NH_4Cl і ДХМ. Після поділу фаз органічний шар випаровували і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (20 мг, 50%). МС (apci) m/z = 512,2 (M+H).

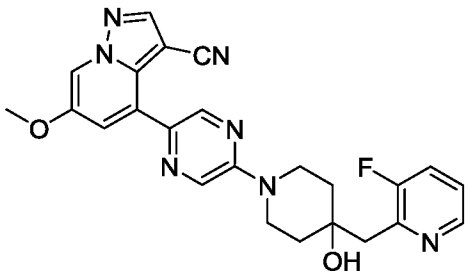
[003165] Приклад 765



[003166] 4-(6-(4-(флуоро(феніл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003167] До розчину біс(тетрафлуоробората) 1-хлорометил-4-флуоро-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану (115 мг, 0,325 ммоль) і V_2O_3 (2,87 мг, 0,0192 ммоль) в CH_3CN (2 мл) додавали 4-(6-(4-бензил-4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (приклад 27, 95,3 мг, 0,192 ммоль). Реакційну суміш заморожували при -78 °C і продували повітрям. Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після розведення реакційної суміші H_2O суміш екстрагували EtOAc (3 ×). Об'єднані органічні екстракти випаровували і очищали препаративною ВЕРХ (20-80% ACN в H_2O з 0,1% ТФК). Об'єднані фракції, що містять продукт, випаровували, розчиняли в мінімальній кількості MeOH і пропускали через смолу PL-HCO_3. Фільтрат упарювали, отримуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (4,2 мг, 4%). МС (apci) m/z = 516,2 (M+H).

[003168] Приклад 766

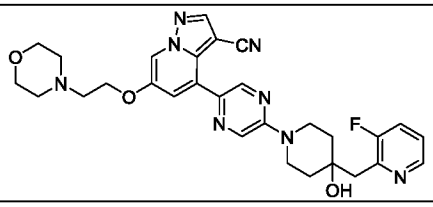
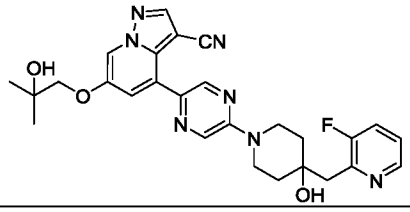
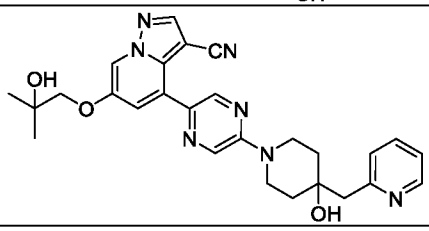


[003169] 4-(5-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил

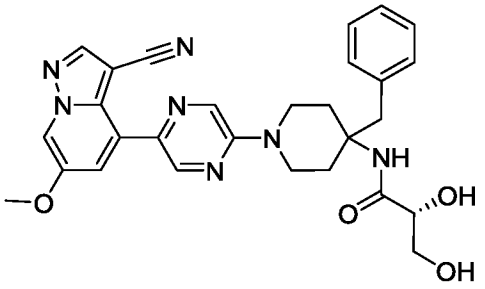
[003170] До 6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат Р168, 126 мг, 0,211 ммоль) і 1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-олу (інтермедіат R70, в 68 мг, 0,211 ммоль) в діоксані (1,5 мл) додавали XPhos (20 мг, 0,04 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (10 мг, 0,011 ммоль) і K_3PO_4 (2 М водн., 0,3 мл, 0,3 ммоль). Суміш продували аргоном і нагрівали до 90 °С протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між 1:1 ДХМ/вода (30 мл). Після поділу фаз органічний шар промивали водою та насиченим розчином хлориду натрію і випаровували. Неочищений матеріал очищали препаративною ВЕРХ (від 5 до 95% ацетонітрилу у воді з 1% ТФК) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (3,4 мг, 2,8%). МС (apci) m/z = 460,2 (M+H).

[003171] Сполуки з таблиці Х7 були отримані відповідно до методики, яка описана в прикладі 766, поєднуючи відповідні боровмісні та галогенвмісні інтермедіати

Таблиця Х7

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z	Проміжні реагенти
767		4-(5-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	559,2 (M+H)	P12 і R70
768		4-(5-(4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	518,2 (M+H).	P166 і R70
769		6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-4-(5-(4-гідрокси-4-(піридин-2-ілметил)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил	500,2 (M+H)	P166 і R71

[003172] Приклад 770



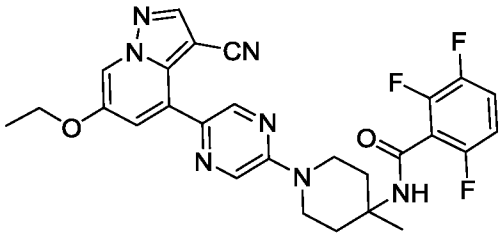
[003173] (R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-

іл)піперидин-4-іл)-2,3-дигідроксипропанамід

[003174] Стадія 1: Отримання 4-(5-(4-аміно-4-бензилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. Зазначену в заголовку сполуку (62,7 мг,53%) отримували таким самим способом, який описаний в прикладі 766, замінюючи 1-(5-хлоропіразин-2-іл)-4-((3-флуоропіридин-2-іл)метил)піперидин-4-ол на 4 бензил-1-(5-хлоропіразин-2-іл)піперидин-4-амін (інтермедіат R72). РХМС m/z = 440,2 (M+H).

[003175] Стадія 2: Отримання (R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)піперидин-4-іл)-2,3-дигідроксипропанаміду. До суміші гемікальцієвої солі D-гліцеринової кислоти (5,79 мг, 0,0396 ммоль) і HATU в DMA додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (9,19 мкл, 0,0528 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години 4-(5-(4-аміно-4-бензилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (11,6 мг, 0,0264 ммоль) реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали водою (3x) та насиченим розчином хлориду натрію (1x), потім випаровували і очищали препаративною ВЕРХ (5-95% MeCN/H_2O/0,2% ТФК). Об'єднані фракції, що містять продукт, випаровували, потім збирали насичений $NaHCO_3$ і сумішшю ДХМ/ІПС 4:1. Органічний шар відокремлювали і випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту (4 мг, 27%). МС (apci) m/z = 528,2 (M+H).

[003176] Приклад 771

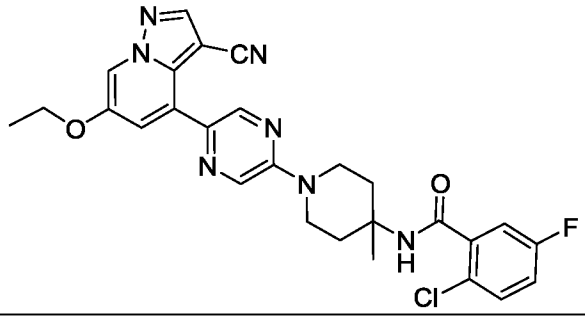


[003177] N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2,3,6-трифлуоробензамід

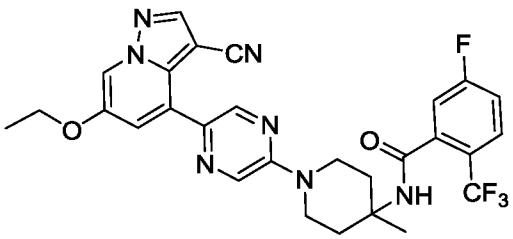
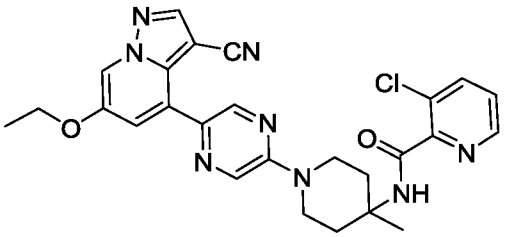
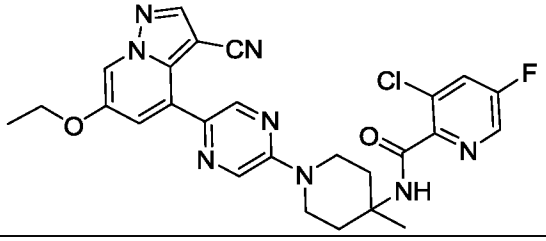
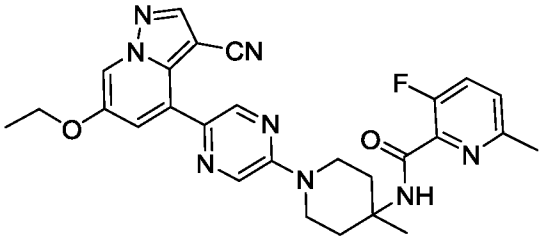
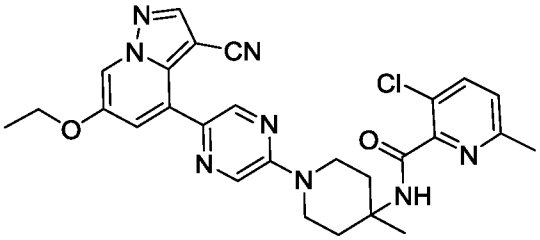
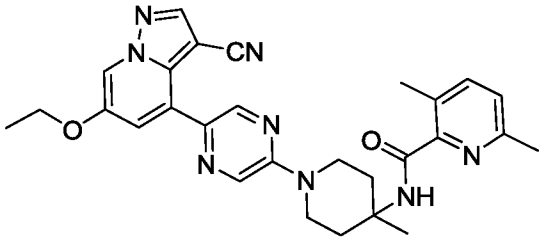
[003178] До суміші 2,3,6-трифлуоробензенової кислоти (22 мг, 0,12 ммоль) і HATU (31 мг, 0,083 ммоль) в ДХМ (2,1 мл) додавали DIEA (72 мкл, 0,41 ммоль) і перемішували протягом 30 хв при к.т. з подальшим додаванням біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P172; 25 мг, 0,041 ммоль) однією порцією. Після перемішування протягом додаткових 2 годин реакційну суміш розбавляли насиченим NH_4Cl (2 мл) і пропускали через фільтр для розділення фаз. Органічний фільтрат очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в гексані) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (17 мг, 77%). МС (apci) m/z = 536,1 (M+H).

[003179] Сполуки з таблиці X8 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в прикладі 771, замінюючи 2,3,6-трифлуоробензенову кислоту відповідною карбоновою кислотою.

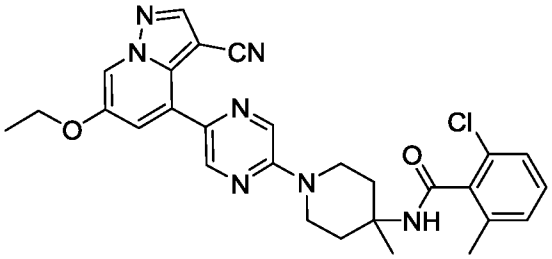
Таблиця X8

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
772		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід	534,2 (M+H)

Таблиця X8

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
773		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-(трифлуорометил)бензамід	568,2 (M+H)
774		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід	517,1 (M+H)
775		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	535,1 (M+H)
776		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3-флуоро-6-метилпіколінамід	515,2 (M+H)
777		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилпіколінамід	531,2, 553,2 (M+H, M+Na)
778		N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-3,6-диметилпіколінамід	511,2 (M+H)

[003180] Приклад 779

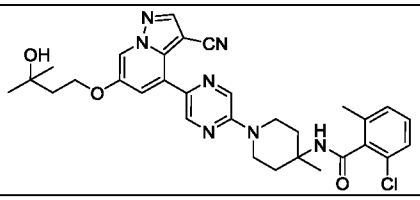
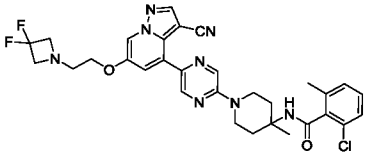
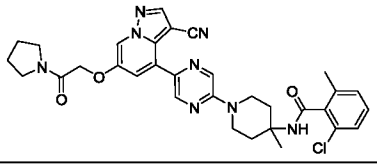
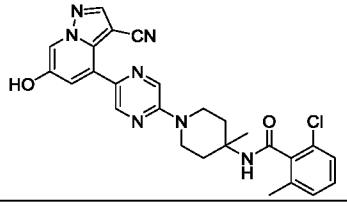


[003181] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід

[003182] У 15-мл пробірку під тиском завантажували 4-бромо-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P5; 15 мг, 0,056 ммоль) і діоксан (0,5 мл) з утворенням суспензії, а потім додавали воду (0,15 мл), Cs_2CO_3 (55 мг, 0,17 ммоль) і 2-хлоро-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,4,5,5)тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-іл)піперидин-4-іл)бензамід (інтермедіат R49; 37 мг, 0,056 ммоль). Суміш продували N_2 протягом 5 хвилин перед додаванням XPHOS (11 мг, 0,023 ммоль) і Pd_2dba_3 (5,2 мг, 0,0056 ммоль) з наступним додатковим пропусканням протягом 5 хвилин N_2 до завершення реакції і нагрівали при 80 °C протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували ДХМ (2×10 мл). Об'єднані органічні фази сушили ($MgSO_4$), фільтрували і випаровували. Неочищену речовину очищали спочатку препаративною ВЕРХ (5-95% MeCN/H_2O з 0,2% ТФК), а потім хроматографією на силікагелі (0-100% ацетон/суміш ізомерів гексану) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (2,1 мг, 7%), МС (apci) m/z = 530,2 (M+H).

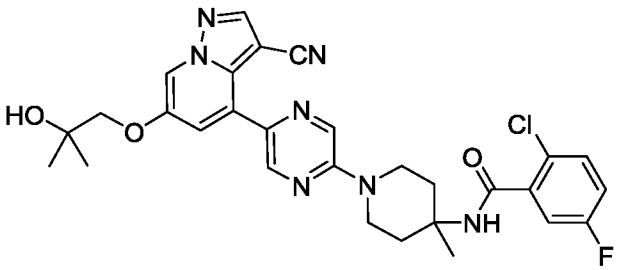
[003183] Сполуки з таблиці X9 були отримані відповідно до методики, яка описана в прикладі 779, замінюючи 4-бромо-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил відповідним проміжним бромідом.

Таблиця X9

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z	Інтермедіат Бромід
780 *		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(3-гідрокси-3-метилбутокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід	588,2 (M+H)	P169
781		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-(3,3-дифлуороазетидин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід	621,2 (M+H)	P170
782		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилбензамід	613,2 (M+H)	P171
783		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-гідроксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6 метилбензамід	502,1 (M+H).	P1

* Примітка: захисну групу TBS видаляли під час препаративної очистки ВЕРХ (5-95% ACN у воді з 0,1% ТФК).

[003184] Приклад 784

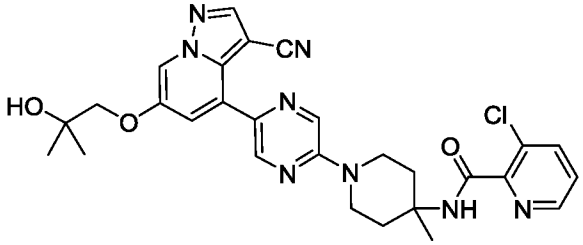
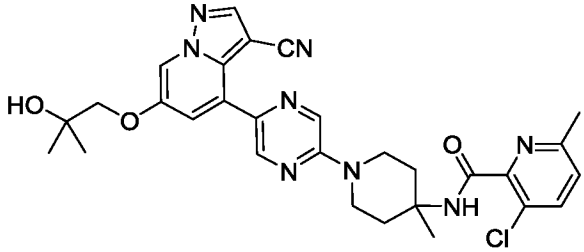
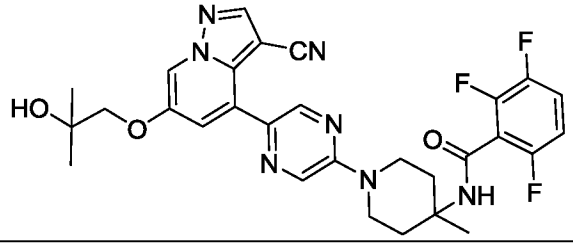


[003185] 2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід

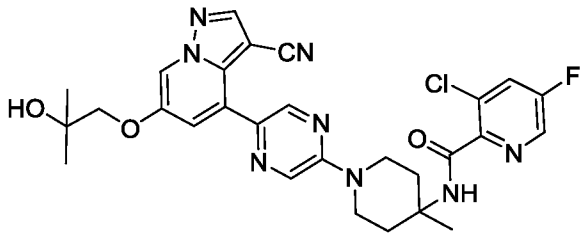
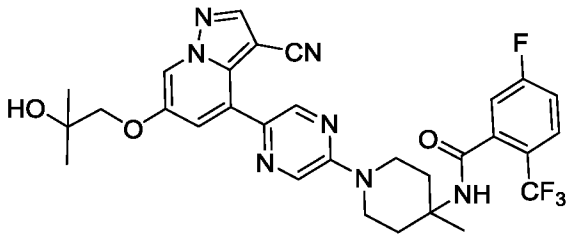
[003186] До суспензії дигідрохлорид 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P173; 10 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) додавали 2-хлоро-5-флуоробензенову кислоту (4,2 мг, 0,024 ммоль), DIEA (14 мкл, 0,081 ммоль) і HATU (12 мг, 0,030 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, потім розбавляли H_2O (10 мл), екстрагували ДХМ (3×10 мл) і об'єднані органічні фази випаровували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ (5-95% MeCN/H_2O з 0,1% ТФК). Об'єднані фракції, що містять продукт, розбавляли насичений $NaHCO_3$ (10 мл) та екстрагували ДХМ (3×10 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію (15 мл), сушили ($MgSO_4$), фільтрували і випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,2 мг, 10%). МС (apci) m/z = 578,2 (M+H).

[003187] Сполуки з таблиці X10 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в прикладі 784, замінюючи 2-хлоро-5-флуоробензенову кислоту відповідною карбоновою кислотою.

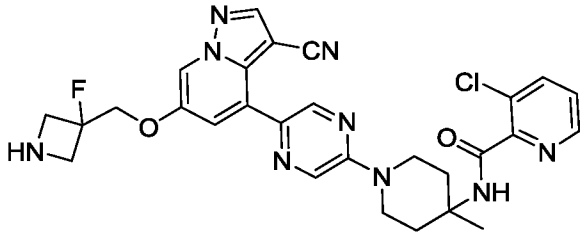
Таблиця X10

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
785		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)піколінамід	561,2, 583,2 (M+H, M+Na)
786		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-6-метилпіколінамід	575,2, 597,2 (M+H, M+Na)
787		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2,3,6-трифлуоробензамід	580,2 (M+H)

Таблиця X10

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
788		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4 метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	579,2 (M+H)
789		N-(1-(5-(3-ціано-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-(трифлуорометил)бензамід	612,2, 634,2 (M+H, M+Na)

[003188] Приклад 790

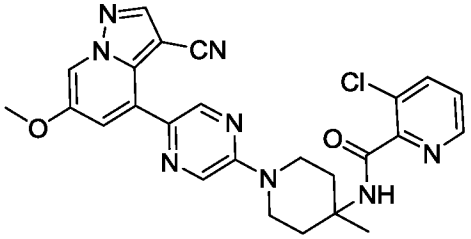


[003189] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-((3-флуороазетидин-3-іл)метокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003190] Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(((4-(5-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату. У суміш 3-хлоропіколінової кислоти (24 мг, 0,15 ммоль) і HATU (38 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) додавали DIEA (88 мкл, 0,50 ммоль), потім перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі до додавання однією порцією трет-бутил-3-(((4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (інтермедіат P153; 27 мг, 0,050 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляли насиченим розчином $NH_4Cl_{(водн.)}$ (2 мл) і пропускали через фільтр для розділення фаз. Фільтрат очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (34 мг, кількісний вихід). РХМС m/z = 676,2 (M+H).

[003191] Стадія 2: Отримання (R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)піперидин-4-іл)-2,3-дигідроксипропанаміду. У розчин трет-бутил-3-(((4-(5-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)-3-флуороазетидин-1-карбоксилату (34 мг, 0,050 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв при температурі навколишнього середовища, потім випаровували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH у ДХМ з 0,1% NH_4OH) з отриманням зазначеного в заголовку продукту (12 мг, 41%). МС (apci) m/z = 576,2 (M+H).

[003192] Приклад 791



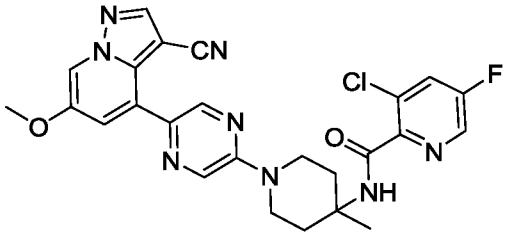
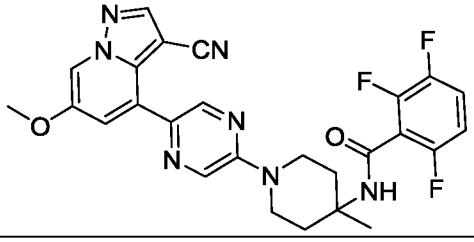
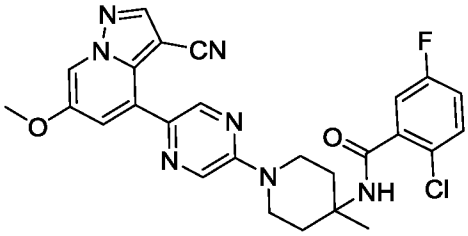
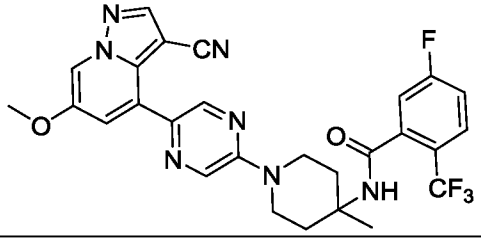
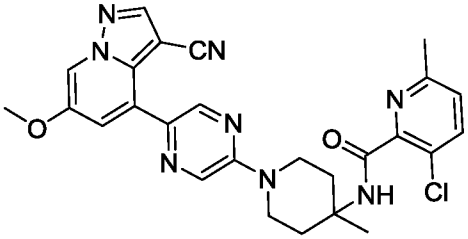
[003193] 3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-

метилпіперидин-4-іл)піколінамід

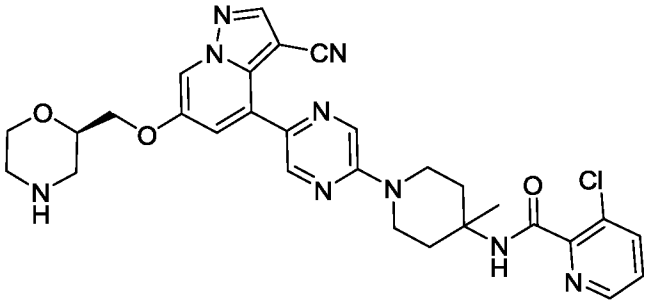
[003194] До суміші 3-хлоропіколінової кислоти (15 мг, 0,096 ммоль) і HATU (24 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (1,6 мл) додавали DIEA (56 мкл, 0,32 ммоль), потім перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням однією порцією біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P174 20 мг, 0,032 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім розбавляли насиченим розчином $NH_4Cl_{(водн.)}$ (2 мл) і пропускали через фільтр для розділення фаз. Органічний фільтрат очищали хроматографією на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану) з отриманням зазначеного в заголовку продукту у вигляді твердої речовини (14 мг, 87%). МС (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[003195] Сполуки з таблиці X11 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в прикладі 791, замінюючи 3-хлоропіколінову кислоту відповідною карбоновою кислотою.

Таблиця X11

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
792		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	521,1 (M+H)
793		N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-2,3,6-трифлуоробензамід	522,1 (M+H)
794		2-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоробензамід	520,1 (M+H)
795		N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-(трифлуорометил)бензамід	554,2 (M+H)
796		3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-метоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-6-метилпіколінамід	517,2 (M+H)

[003196] Приклад 797



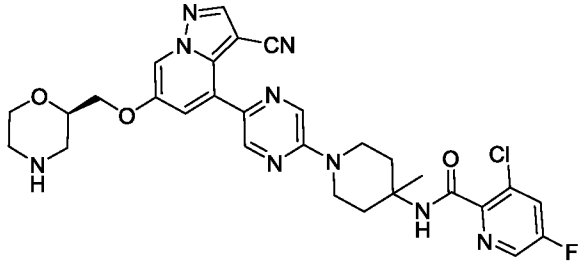
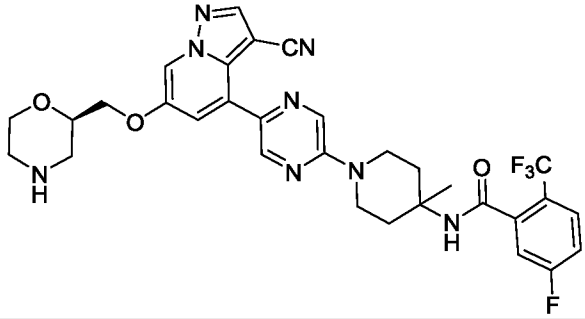
[003197] (R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003198] Стадія 1: Отримання трет-бутил(R)-2-(((4-(5-(4-(3-хлоропіколінаміно)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксаміду. Зазначену в заголовку сполуку (30 мг, 67%) отримували відповідно до методики, яка описана в прикладі 791, замінюючи біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил на трет-бутил(R)-2-(((4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (інтермедіат P176). РХМС m/z = 688,2 (M+H).

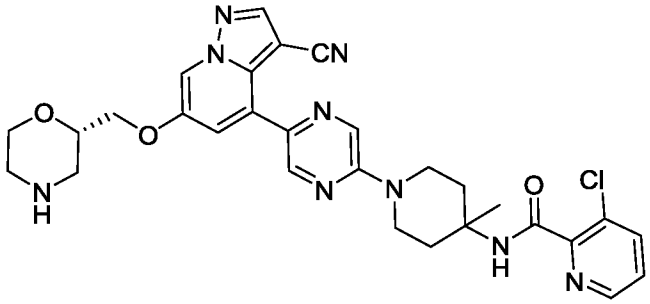
[003199] Стадія 2: Отримання (R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінаміду. До розчину трет-бутил(R)-2-(((4-(5-(4-(3-хлоропіколінамідо)-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилату (30,2 мг, 0,044 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (1 мл), потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім випаровували і ще раз розчиняли в суміші ДХМ/ІПС 4:1. Суміш промивали насичений $NaHCO_3$, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи вказаний в заголовку продукт (21,5 мг, вихід 83%). МС (apci) m/z = 588,3 (M+H).

[003200] Сполуки з таблиці X12 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному в прикладі 797, замінюючи 3-хлоропіколінову кислоту відповідною карбоновою кислотою на стадії 1.

Таблиця X12

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
798		(R)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоропіколінамід	606,2 (M+H)
799		(R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)-5-флуоро-2-(трифлуорометил)бензамід	639,2 (M+H)

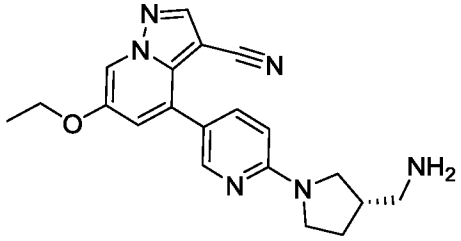
[003201] Приклад 800



[003202] (S)-3-хлоро-N-(1-(5-(3-ціано-6-(морфолін-2-ілметокси)піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піразин-2-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)піколінамід

[003203] Зазначену в заголовку сполуку (50 мг, 74%) отримували відповідно до методики, яка описана в прикладі 797, замінюючи трет-бутил(R)-2-(((4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат на трет-бутил(S)-2-(((4(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-ціанопіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (інтермедіат 177). РХМС m/z = 688,2 (M+H).

[003204] Приклад 801

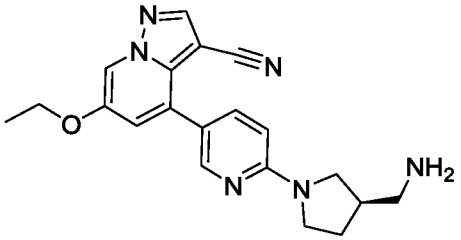


[003205] (S)-4-(6-(3-(амінометил)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003206] Стадія 1: Отримання трет-бутил(S)-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)метил)карбамату. У розчин 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (інтермедіат P6, 50,7 мг, 0,180 ммоль) і трет-бутил(R)-(піролідин-3-ілметил)карбамату (54,0 мг, 0,269 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) додавали DIEA (0,157 мл, 0,898 ммоль) і перемішували при 115 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли H_2O і фільтрували. Тверду речовину промивали водою, а потім сушили при зниженому тиску з одержанням вказаного в заголовку продукту у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (83 мг, вихід 99%). РХМС m/z = 463,2 (M+H).

[003207] Стадія 2: Отримання (S)-4-(6-(3-(амінометил)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. У розчин трет-бутил(S)-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)метил)карбамата (83 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-діоксані (1,5 мл) додавали конц. HCl (0,029 мл, 0,36 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випаровували, потім розчиняли в суміші ДХМ/ІПС 4:1 і нейтралізували насиченим $NaHCO_3$. Органічний шар пропускали через фільтр для розділення фаз і випаровували, отримуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді твердої речовини (8,9 мг, 13%). МС (apci) m/z = 363,2 (M+H).

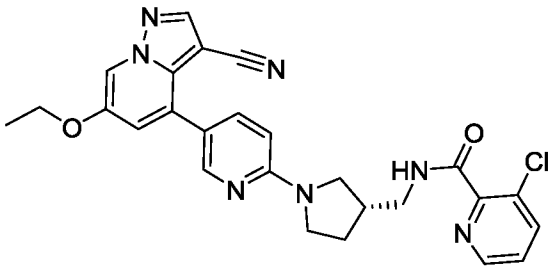
[003208] Приклад 802



[003209] (R)-4-(6-(3-(амінометил)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил

[003210] Зазначену в заголовку сполуку (12 мг, 18%) отримували відповідно до методики, яка описана в прикладі 801, замінюючи трет-бутил(R)-(піролідин-3-ілметил)карбамат на трет-бутил(S)-(піролідин-3-ілметил)карбамат на стадії 1. РХМС m/z = 363,2 (M+H).

[003211] Приклад 803

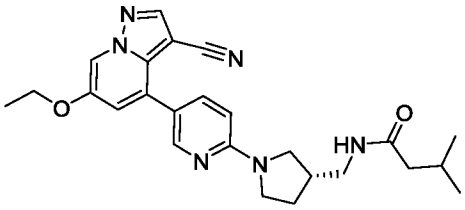
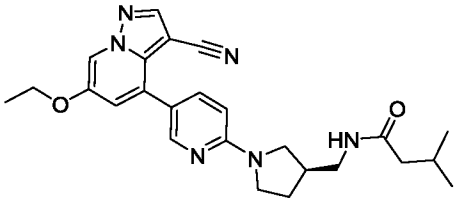
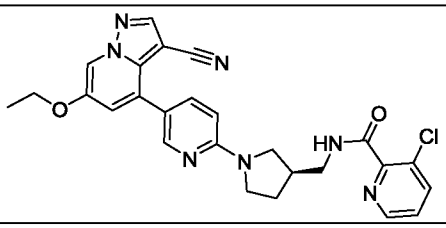


[003212] (S)-3-хлоро-N-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)метил)піколінамід

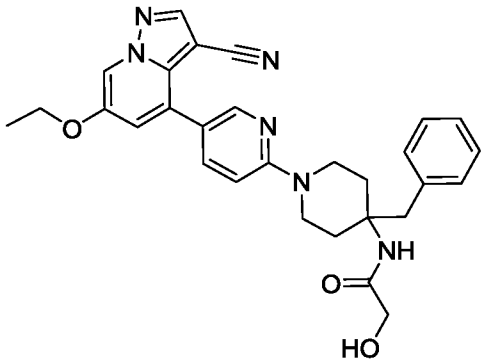
[003213] Зазначену в заголовку сполуку (32,6 мг, 71%) отримували відповідно до методики, яка описана в прикладі 791, замінюючи біс(2,2,2-трифлуороацетат) 4-(5-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил на (S)-4-(6-(3-(амінометил)піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонітрил (Приклад 801). РХМС m/z = 502,2 (M+H).

[003214] Сполуки з таблиці X13 були отримані відповідно до методики, яка описана в прикладі 803, поєднуючи відповідний проміжний амін з відповідною карбоновою кислотою.

Таблиця X13

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z	Проміжний амін
804		(S)-N-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)метил)-3-метилбутанамід	447,3 (M+H)	Приклад 801
805		(R)-N-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)метил)-3-метилбутанамід	447,3 (M+H)	Приклад 802
806		(R)-3-хлоро-N-((1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідин-3-іл)метил)піколінамід	502,1 (M+H)	Приклад 802

[003215] Приклад 807



[003216] N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-гідроксиацетамід

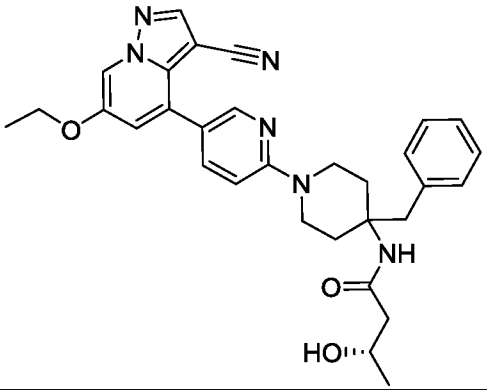
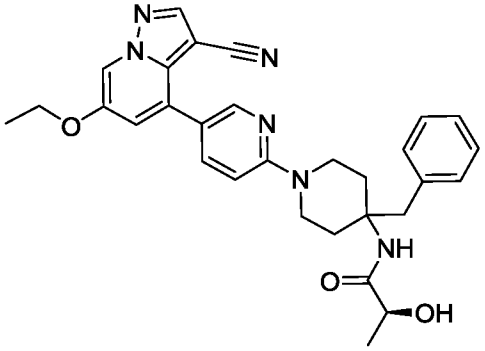
[003217] Стадія 1: Отримання 4-(6-(4-аміно-4-бензилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-

етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу. Розчин трет-бутил-4-аміно-4-бензилпіперидин-1-карбоксилату (220 мг, 0,758 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали ТФК (0,5 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випаровували. Залишок повторно розчиняли в DMA (3,8 мл), потім додавали 6-етокси-4(6-флуоропіридин-3-іл)піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрил (інтермедіат P6, 214 мг, 0,758 ммоль) і K_2CO_3 (524 мг, 3,79 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Водну суміш екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні екстракти випаровували і очищали хроматографією на силікагелі (0-100% ДХМ/10% MeOH/1% NH_4OH), отримуючи вказану в заголовку сполуку (261 мг, 76%). РХМС m/z = 453,2 (M+H).

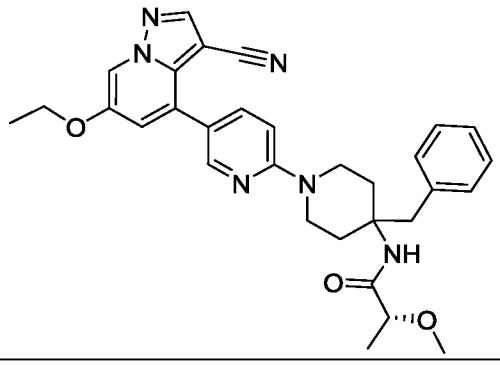
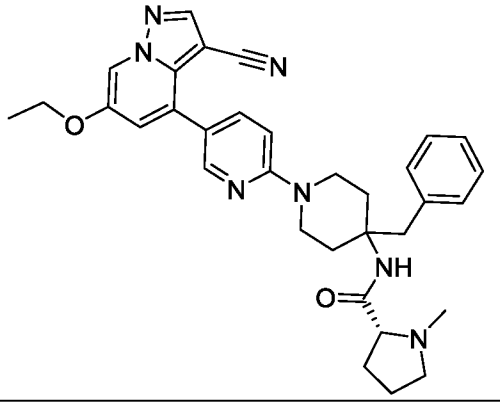
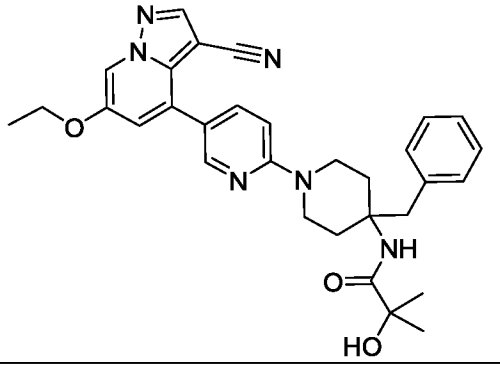
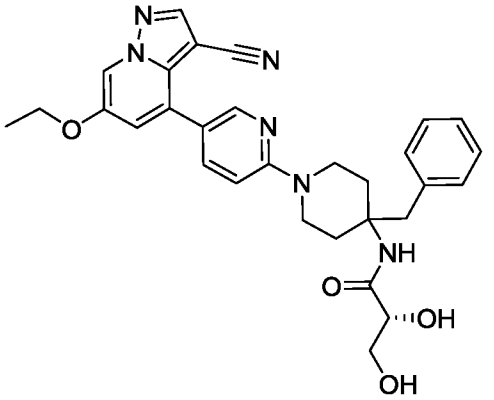
[003218] Стадія 2: Отримання N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-гідроксиацетаміду. До розчину 4-(6-(4-аміно-4-бензилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-3-карбонітрилу (30 мг, 0,0663 ммоль) в ДХМ (0,66 мл) додавали 2-гідроксиоцтову кислоту (5,55 мг, 0,0729 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (23,1 мкл, 0,133 ммоль) і HATU (30,2 мг, 0,0795 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на зворотній фазі (5-95% $MeCN/H_2O$/0,2% ТФК). Об'єднані фракції, що містять продукт, розподіляли між ДХМ/ІПС 4:1 і насиченим $NaHCO_3$. Після поділу фаз органічний шар випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту у вигляді твердої речовини (7,2 мг, 21%). МС (apci) m/z = 511,2 (M+H).

[003219] Сполуки з таблиці X14 були отримані з використанням способу, що аналогічний описаному на стадії 2 прикладу 807, замінюючи 2-гідроксиоцтову кислоту відповідною карбоновою кислотою.

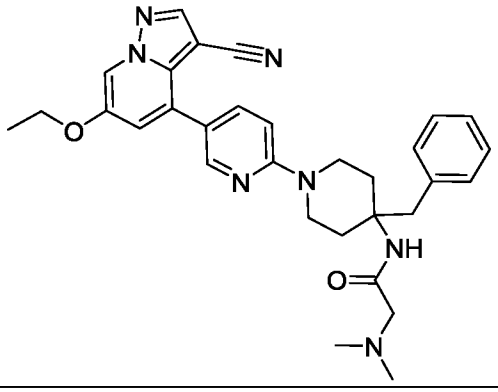
Таблиця X14

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
808		(S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-гідроксибутанамід	539,2 (M+H)
809		(S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-гідроксипропанамід	525,3 (M+H)

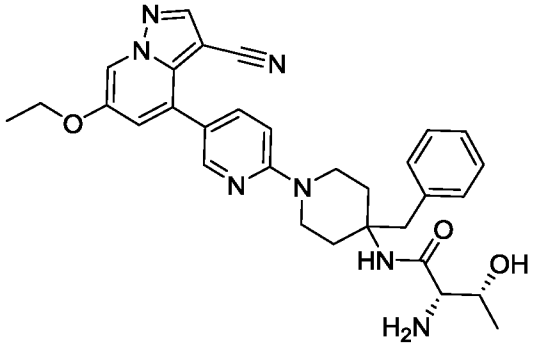
Таблиця X14

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
810		(R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-метоксипропанамід	539,3 (M+H)
811		(R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-1-метилпіролідин-2-карбоксамід	564,3 (M+H)
812		N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід	539,2 (M+H)
813		(R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2,3-дигідроксипропанамід	541,2 (M+H)

Таблиця X14

Приклад №	Структура	Хімічна назва	РХМС m/z
814		N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-(диметиламіно)ацетамід	538,2 (M+H)

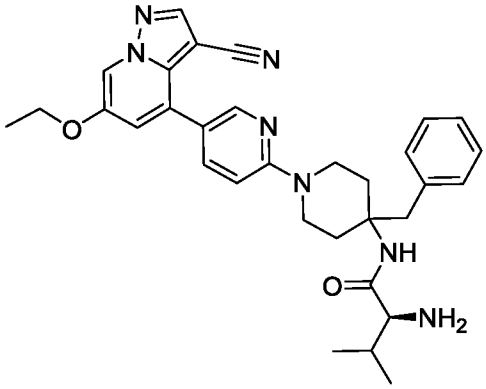
[003220] Приклад 815



[003221] (2S,3R)-2-аміно-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піпериди -4-іл)-3-гідроксибутанамід

[003222] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному на стадії 2 прикладу 807, замінюючи 2-гідроксиоцтову кислоту N-Fmoc-захищеною кислотою (((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-L-треонін. До N-захищеної неочищеної речовини додавали суміш 1:1 морфолін:ДХМ для видалення захисної групи, потім випаровували і очищали відповідно до методики, яка описана в прикладі 807, з отриманням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (13,8 мг, 28%). МС (apci) m/z = 554,3 (M+H).

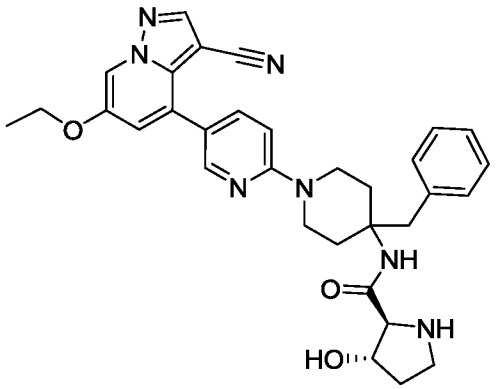
[003223] Приклад 816



[003224] (S)-2-аміно-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-метилбутанамід

[003225] Зазначену в заголовку сполуку (3 мг, 8%) отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному в прикладі 815, замінюючи (((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-L-треонін на (((9H-флуорен -9-іл)метокси)карбоніл)-L-валін. МС (apci) m/z = 552,3 (M+H).

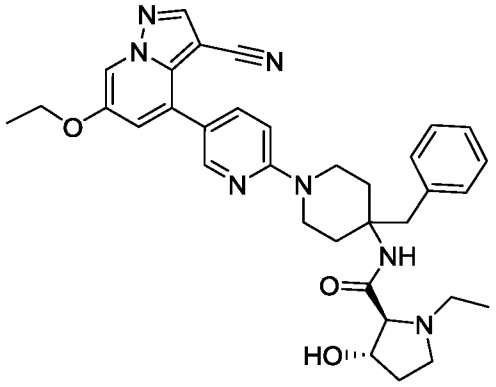
[003226] Приклад 817



[003227] (2S,3S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-гідроксипіролідин-2-карбоксамід

[003228] Зазначену в заголовку сполуку отримували, використовуючи спосіб, аналогічний описаному на стадії 2 прикладу 807, замінюючи 2-гідроксиоцтову кислоту на N-Boc-захищену кислоту (2S,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-гідроксипіролідин-2-карбонову кислоту. N-захищений продукт виділяли після хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в суміші ізомерів гексану). Виділений продукт розчиняли в суміші ДХМ:ТФК 1:1 при 0 °C, потім залишали повільно нагріватися до кімнатної температури протягом 24 годин. Після видалення розчинника неочищену речовину повторно очищали хроматографією на силікагелі (0-100% 1:9 MeOH:ДХМ з 1% NH_4OH в ДХМ) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (33 мг, 36%). МС (apci) m/z = 566,2 (M+H).

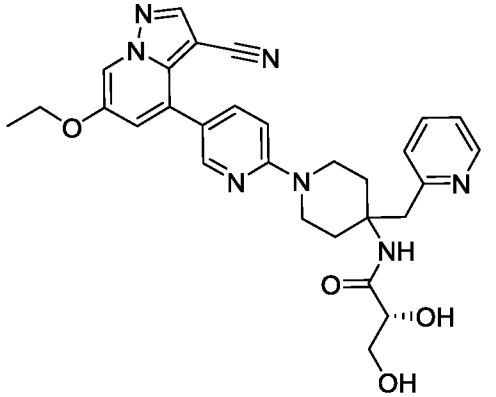
[003229] Приклад 818



[003230] (2S,3S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-1-етил-3-гідроксипіролідин-2-карбоксамід

[003231] У розчин (2S, 3S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-3-гідроксипіролідин-2-карбоксаміду (Приклад 817, 15 мг, 0,0265 ммоль) в ДХМ (0,13 мл) додавали триацетоксигідроборат натрію (11,2 мг, 0,0530 ммоль) і ацетальдегід (0,769 мкл,0,0265 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/ІПС 4:1 і промивали насиченим $NaHCO_{3(водн.)}$ Після поділу фаз органічний шар випаровували з отриманням зазначеного в заголовку продукту (11 мг, 72%). МС (apci) m/z = 594,3 (M+H).

[003232] Приклад 819



[003233] (R)-N-(1-(5-(3-ціано-6-етоксипіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)піридин-2-іл)-4-(піридин-2-ілметил)піперидин -4-іл)-2,3-дигідроксипропанамід.

[003234] Зазначену в заголовку сполуку (21,6 мг, 18%) отримували з використанням способу, що аналогічний описаному на стадії 1 прикладу 626, замінюючи 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)оцтову кислоту на гемікальцієву сіль D (+)- гліцеринової кислоти. МС (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Умовні скорочення:

18-краун-6	1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан
ACN	Ацетонітрил
AcOH	Оцтова кислота
(±)-BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін
Біс(пінаколато)дибор	4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-біс(1,3,2-діоксаборолан)
boc	трет-бутилкарбоксилатна група
Boc-ангідрид	ді-трет-бутилдікарбонат
Boc-Inp-OH	1-Boc-піперидин-4-карбонова кислота; або Boc-ізоніпекотінова кислота
н-BuLi	н-бутиллітій або 1-бутиллітій
s-BuOH	Втор-бутанол або 2-бутанол
трет-бутанол	трет-бутанол або 2-метилпропан-2-ол
Celite®	Діатомова земля; SiO_2
CuI	Йодид міді (I)
$Cu(OAc)_2$	Діацетат міді (II)
d	доба, доби
DCE	1,2-Дихлоретан
ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Дизопропілазодікарбоксилат
DIEA	N,N-диізопропілетиламін
ДІ вода	деіонізована вода
діоксан	1,4-діоксан
DMA	N,N-диметилацетамід
DMAP	4-диметиламінопіридин
DME	1,2-диметоксиетан
ДМФА	N,N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
DMP	Перйодати Десса-Мартіна; 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензіодоксол-3-(1H)-он
EDC-HCl	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду гідрохлорид
Et_2O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
екв.	еквівалент
Папір GF/F	скловолоконний фільтрувальний папір GF/F
ч	година, години
HATU	Гексафлуорофосфат 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксид або гексафлуорофосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронія
HBTU	Гексафлуорофосфат 3-[біс(диметиламіно)метиліуміл]-3H-бензотриазол-1-оксид або 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронія
HOAc	Оцтова кислота
ізобутилхлороформіат	ізобутилхлороформіат
ізовалерілхлорид	3-метилбутаноілхлорид
з-PrOH	ізопропанол
з-PrMgCl	Ізопропілмагній хлорид
KOAc	ацетат калію
KOtBu	трет-бутоксид калію
K2 HPO 4	Фосфат калію, двоосновний

РХМС	Рідинна хроматомас-спектрометрія
LiHMDS	Гексаметилдисілазід літію; або біс(триметилсиліл)амід літію
MeOH	метанол
$Me_4N(AcO)_3BH$	Триацетоксиборгідрид тетраметиламонію
хв	хвилина, хвилини
MSH	о-(мезитилсульфоніл) гідроксиламин
МТБЕ	Метил-трет-бутиловий ефір
NCS	N-хлоросукцинімід
NBS	N-бромосукцинімід
NIS	N-йодосукцінімід
$NaBH(AcO)_3$	Триацетоксиборгідрид натрію
NH_4OAc	ацетат амонію
Смола P1-HCO_3	Stratospheres MP-HCO_3
10% Pd/C	Паладій 10% мас. (в перерахунку на суху речовину), активоване вугілля, вологе, типу Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензиліденацетон)діпаладій (0)
$PdCl_2$ (dppf) • CH_2Cl_2	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладій (II) дихлорид дихлорометановий комплекс
$Pd_2(dba)_3$ • $CHCl_3$	трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0) хлороформ комплекс
$PdCl_2(PPh_3)_2$	дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II)
PPh_3	трифенілфосфін
PPTS	п-толуолсульфонат піридинію
PS фільтр	фазорозділювач Biotage® «Isolute®»
PS фільтр	фільтрувальний папір для фазорозділювача Whatman®
ПВДФ диск (0,45 мкм)	полівініліденфторидна мембрана з розміром пір 0,45 мкм
к.т.	кімнатна температура
TBAF	тетра-н-бутиламонійфлуороід
TEA	триетиламін
ТФК	Трифлуорооцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
трифосген	Біс(трихлорометил)карбонат
Tf-O-Tf	трифлуорометансульфоновий ангідрид
TsCl	4-толуолсульфонілхлорид
X-Phos	дициклогексил (2',4',6'-тріізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл) фосфін

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Array BioPharma, Inc.

<120> ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛО[1,5-A]ПІРИДИНОВІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ RET КІНАЗИ

<130> 40449-0063WO1

<160> 1

<150> 62/406,275
<151> 2016-10-10

<150> 62/447,849
<151> 2017-01-18

<150> 62/491,180
<151> 2017-04-27

<150> 62/531,690
<151> 2017-07-12

<150> 62/566,030
<151> 2017-09-29

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1
<211> 1114
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
20 25 30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
100 105 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
115 120 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
130 135 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145 150 155 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
245 250 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
340 345 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
355 360 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
370 375 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385 390 395 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
405 410 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
420 425 430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
435 440 445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
450 455 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465 470 475 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
485 490 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
500 505 510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
515 520 525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
530 535 540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545 550 555 560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
565 570 575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
580 585 590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
595 600 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
610 615 620

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625 630 635 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
645 650 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
660 665 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
675 680 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
690 695 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705 710 715 720

```
Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
                725                 730                 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
            740                 745                 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
        755                 760                 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
    770                 775                 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785                 790                 795                 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
                805                 810                 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
            820                 825                 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
        835                 840                 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
    850                 855                 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
865                 870                 875                 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
                885                 890                 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
            900                 905                 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
        915                 920                 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
    930                 935                 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
945                 950                 955                 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
                965                 970                 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
            980                 985                 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met
        995                 1000                1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro
    1010                1015                1020
```

```
Ser Asp  Ser Leu Ile Tyr Asp  Asp Gly Leu Ser Glu  Glu Glu Thr
     1025                 1030                 1035

Pro Leu  Val Asp Cys Asn Asn  Ala Pro Leu Pro Arg  Ala Leu Pro
     1040                 1045                 1050

Ser Thr  Trp Ile Glu Asn Lys  Leu Tyr Gly Met Ser  Asp Pro Asn
     1055                 1060                 1065

Trp Pro  Gly Glu Ser Pro Val  Pro Leu Thr Arg Ala  Asp Gly Thr
     1070                 1075                 1080

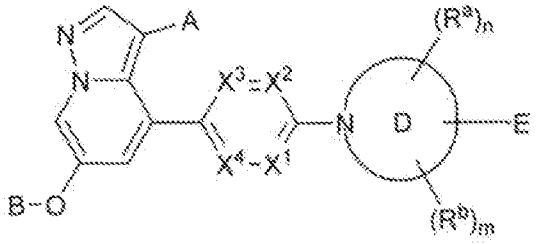
Asn Thr  Gly Phe Pro Arg Tyr  Pro Asn Asp Ser Val  Tyr Ala Asn
     1085                 1090                 1095

Trp Met  Leu Ser Pro Ser Ala  Ala Lys Leu Met Asp  Thr Phe Asp
     1100                 1105                 1110

Ser
```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



I

і її фармацевтично прийнятні солі, де:

X^1, X^2, X^3 та X^4 незалежно являють собою CH, CCH_3, CF або N, де нуль, один або два з X^1, X^2, X^3 та X^4 являють собою N;

A являє собою H, CN, Cl, метил, етил або циклопропіл;

B являє собою:

(a) гідроген,

(b) C_1-C_6алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

(c) гідроксі-C_2-C_6алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C_3-C_6циклоалкіліденовим кільцем,

(d) дигідроксі-C_3-C_6алкіл, де алкільний фрагмент необов'язково заміщений C_3-C_6циклоалкіліденовим кільцем,

(e) (C_1-C_6алкоксі)C_1-C_6алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

(f) (R^1R^2N)C_1-C_6алкіл, де R^1 і R^2 незалежно вибрані із H, C_1-C_6алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C_1-C_6алкоксі)C_1-C_6алкілу і (C_1-C_6алкокси)C(=O)-;

(g) гетАр^1C_1-C_3алкіл, де гетАр^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S, і необов'язково заміщене одним або більше незалежно вибраними C_1-C_6алкільними замісниками;

(h) (C_3-C_6циклоалкіл)C_1-C_3алкіл-,

(i) (гетСус^a)C_1-C_3алкіл-,

(j) гетСус^a;

(k) (R^1R^2N)C(=O)C_1-C_6алкіл-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C_1-C_6алкілу,

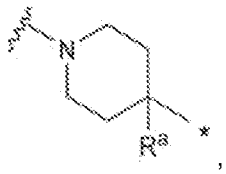
(l) (R^1R^2N)C(=O)-, де R^1 і R^2 незалежно вибрані з H і C_1-C_6алкілу,

або

(m) гетCyc^{a}C(=O)C$_1$-C$_6$алкіл-; де
гетCyc^a являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з OH, C$_1$-C$_6$алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), гідроксіC1-C6-алкілу-, галогену, (C$_1$-C$_6$алкіл)C(=O)-, C$_1$-C$_6$алкокси, оксо або (C$_1$-C$_6$алкокси)C(=O)-;
кільце D являє собою
(i) насичене моноциклічне 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий гетероатом, який являє собою атом нітрогену,
кожен R^a незалежно являє собою C$_1$-C$_6$алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору), гідроксіC$_1$-C$_6$алкіл або (C$_1$-C$_6$алкоксі)C$_1$-C$_6$алкіл-;
R^b являє собою (a) гідрокси,
(c) гетCyc^{b}CH$_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, і де гетCyc^b необов'язково заміщений C$_1$-C$_6$алкілом (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору),
(e) R^{c}R^{d}N- або
(f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-;
R^c являє собою гідроген або C$_1$-C$_6$алкіл; і
R^d являє собою гідроген або C$_1$-C$_6$алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору);
n дорівнює 0 або 1;
m дорівнює 0 або 1;
E являє собою:
(d) Ar^{1}C$_1$-C$_6$алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,
(e) гетAr^{2}C$_1$-C$_6$алкіл-,
(g) Ar^{1}O-,
(h) гетAr^{2}O-,
(l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, де R^g являє собою H або C$_1$-C$_6$алкіл, або
(m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, де p дорівнює 0 або 1;
Ar^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C$_1$-C$_6$алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C$_1$-C$_6$алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C$_1$-C$_6$алкоксі)C$_1$-C$_6$алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C$_3$-C$_6$циклоалкілу, гідроксіC$_1$-C$_6$алкілу, (C$_1$-C$_6$алкіл)SO$_2$-, R^{e}R^{f}N- і (R^{e}R^{f}N)C$_1$-C$_6$алкілу, де кожен R^e і R^f незалежно являє собою H або C$_1$-C$_6$алкіл;
гетAr^2 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S, або 9-10-членний біциклічний гетероарил, що містить 1-2 кільцевих атоми нітрогену, де гетAr^2 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, CN, C$_1$-C$_6$алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), C$_1$-C$_6$алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору), (C$_1$-C$_6$алкоксі)C$_1$-C$_6$алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 атомами флуору) і гідроксіC$_1$-C$_6$алкокси.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожен з R^a являє собою незалежно вибрану групу C$_1$-C$_6$алкілу.

3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що D являє собою



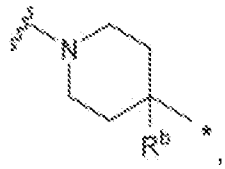
,

де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 та X^4, і зірочка вказує точку приєднання кільця D до групи E.

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^b являє собою
(a) гідрокси,
(c) гетCyc^{b}CH$_2$-, де гетCyc^b являє собою 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, і де гетCyc^b необов'язково заміщений C$_1$-C$_6$алкілом (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору),
(e) R^{c}R^{d}N- або (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-;
R^c являє собою гідроген або C$_1$-C$_6$алкіл; і

R^d являє собою гідроген або C_1-C_6алкіл (необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору).

5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що D являє собою



де хвиляста лінія вказує точку приєднання кільця D до кільця, що містить X^1, X^2, X^3 та X^4, і зірочка вказує точку приєднання до групи E.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що E являє собою

(d) Ar^1C_1-C_6алкіл, де вказаний алкільний фрагмент необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору,

(e) гетAr^2C_1-C_6алкіл,

(g) Ar^1O-,

(h) гетAr^2O-,

(I) $Ar^1C(=O)NR^g$-, де R^g являє собою H або C_1-C_6алкіл, або

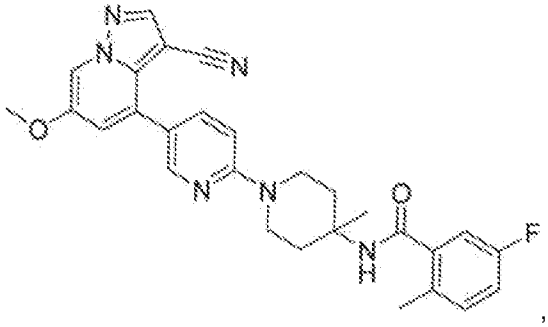
(m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, де p дорівнює 0 або 1.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що B являє собою C_1-C_6алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами флуору.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що X^1 являє собою N, і X^2, X^3 і X^4 являють собою CH.

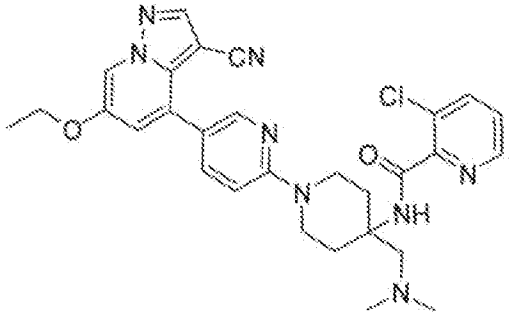
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що A являє собою CN.

10. Сполука, яка являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука, яка являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-11 у суміші з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

13. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

14. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що рак являє собою рак, пов'язаний з RET.

15. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що рак, пов'язаний з RET, являє собою рак, який має дисрегуляцію в гені RET, RET-протеїнкіназі або їх експресії, або їх активності, або рівня будь-якого з них, викликану однією або більше точковими мутаціями в гені RET.

16. Застосування за будь-яким із пп. 14-15, яке **відрізняється** тим, що рак, пов'язаний з RET, вибраний з групи, що складається з раку легенів, папілярного раку щитоподібної залози, медулярного раку щитоподібної залози, диференційованого раку щитоподібної залози,

рецидивуючого раку щитоподібної залози, рефрактерного диференційованого раку щитоподібної залози, множинної ендокринної неоплазії типу 2A або 2B (MEN2A або MEN2B відповідно), феохромоцитоми, гіперплазії паращитоподібної залози, раку молочної залози, колоректального раку, папілярно-нирковоклітинного раку, гангліонейроматозу слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і раку шийки матки.

17. Застосування за будь-яким із пп. 13-16, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб створено для перорального введення.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601