

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391860 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.08(22) Дата подачи заявки
2021.12.21(51) Int. Cl. C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) 2Н-ИНДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ IRAK4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 63/128,967

(32) 2020.12.22

(33) US

(86) PCT/US2021/064651

(87) WO 2022/140415 2022.06.30

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

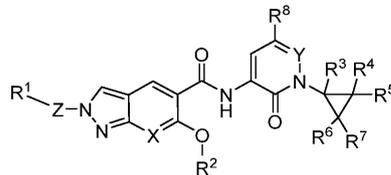
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Строкова
О.В., Угрюмов В.М., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным 2Н-индазола формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям



где все переменные определены в описании и способны модулировать активность IRAK4. В настоящем изобретении также предложены способы их получения, их медицинского применения, в частности их применения для лечения и оказания помощи при заболеваниях или нарушениях, включая воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание кожи, офтальмологическое заболевание и состояние, а также заболевание костей.

A1

202391860

202391860

A1

2Н-ИНДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ IRAK4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

- 5 Эта заявка испрашивает преимущество и приоритет даты подачи в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки США № 63/128,967, поданной 22 декабря 2020 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

- 10 Настоящее изобретение относится к 2Н-индазольным производным и их фармацевтически приемлемым солям, композициям данных соединений, либо отдельно, либо в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, способам их получения, их применению при лечении заболеваний, их применению, либо отдельно, либо в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом и, 15 необязательно, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, для производства фармацевтического препарата, применению фармацевтических препаратов для лечения заболеваний и способу лечения указанных заболеваний, включающий введение 2Н-индазольных производных млекопитающим, особенно человеку.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- Поиску новых терапевтических средств в последние годы значительно способствовало получение более полного представления о структуре ферментов и других биомолекул, ассоциированных с заболеваниями. Одним из важных классов ферментов, являющимся предметом всестороннего исследования, является семейство протеинкиназ.
- 25 Киназы катализируют фосфорилирование белков, липидов, сахаров, нуклеозидов и других клеточных метаболитов и играют ключевую роль во всех аспектах физиологии эукариотических клеток. В частности, протеинкиназы и липидкиназы участвуют в сигнальных событиях, которые контролируют активацию, рост, дифференцировку и выживание клеток в ответ на внеклеточные медиаторы или стимулы, такие как факторы роста, цитокины или хемокины. В целом протеинкиназы подразделяются на две группы: те, 30 которые предпочтительно фосфорилируют остатки тирозина, и те, которые предпочтительно фосфорилируют остатки серина и/или треонина.
- Киназы являются важными терапевтическими мишенями для разработки противовоспалительных препаратов (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), 35 например, киназы, которые участвуют в оркестровке адаптивных и врожденных иммунных

ответов. Киназные мишени, представляющие особый интерес, являются членами семейства IRAK. Киназы, связанные с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), критически участвуют в регуляции внутриклеточных сигнальных сетей, контролирующих воспаление (Ringwood и Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). IRAK экспрессируются во многих типах клеток и могут опосредовать сигналы от различных клеточных рецепторов, включая toll-подобные рецепторы (TLR). Считается, что IRAK4 является исходной протеинкиназой, активируемой ниже рецептора интерлейкина-1 (IL-1) и всех толл-подобных рецепторов (TLR), кроме TLR3, и инициирует передачу сигналов во врожденной иммунной системе посредством быстрой активации IRAK1 и более медленная активация IRAK2. IRAK1 был впервые идентифицирован посредством биохимической очистки активности зависимой от IL-1 киназы, которая коиммунопреципитирует с рецептором IL-1 типа 1 (Cao et al., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2 был идентифицирован путем поиска в базе данных маркеров экспрессируемых последовательностей человека (EST) последовательностей, гомологичных IRAK1 (Muzio et al., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (также называемый IRAKM) был идентифицирован с использованием последовательности EST мыши, кодирующей полипептид со значительной гомологией с IRAK1, для скрининга библиотеки кДНК лейкоцитов периферической крови (PBL), активируемых фитогемагглютинином человека (Wesche et al., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4 был идентифицирован путем поиска в базе данных IRAK-подобных последовательностей и ПЦР универсальной библиотеки кДНК (Li et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572). Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными киназой.

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

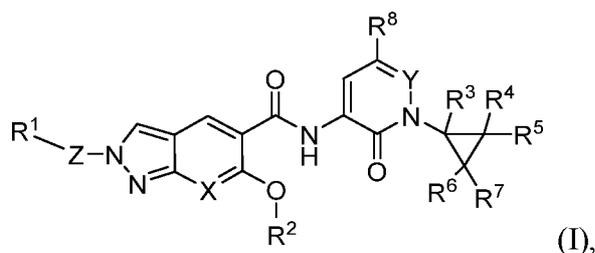
хроническую травматическую энцефалопатию и заболевания, связанные с гормонами.

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

5 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению являются сильнодействующими и проникающими в мозг ингибиторами IRAK4. В частности, включение фрагмента циклопропилпиридона в соединения по настоящему изобретению неожиданно приводит к резкому увеличению активности в отношении IRAK4 (например, высокой активности в биохимическом анализе IRAK4 и более длительном периоде полусвязывания в анализе связывания с поверхностным плазмонным резонансом (SPR), как описано в примерах). Соединения по настоящему изобретению обладают желаемой активностью, растворимостью и способностью проникать в головной мозг.

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

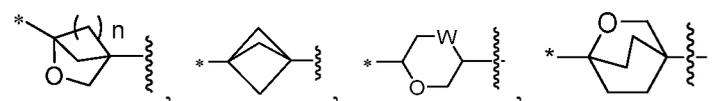


или его фармацевтически приемлемой соли, где:

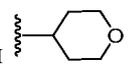
X представляет собой CH, CF или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой кольцо A или -CH₂-кольцо A-*, где -* указывает точку соединения с R¹;

кольцо A представляет собой , где n представляет собой 1 или 2; W отсутствует, CH₂ или O, и -* указывает точку соединения с R¹;

R¹ представляет собой H, -CN, C₁-алкокси или C₁-алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃алкокси; или

R¹-Z представляет собой ;

R² представляет собой C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, где C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогенами; и

каждый из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋

4галогеналкил, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила или любые два из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные O, N и S; и

5 R⁸ представляет собой H или галоген.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтический носитель. Такие композиции можно вводить в соответствии со способом по настоящему изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или предотвращения состояний и нарушений, связанных с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут дополнительно содержать еще один или более терапевтически активных ингредиентов или терапевтических средств, подходящих для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению. В определенных вариантах осуществления соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтически активными ингредиентами или терапевтическими средствами в способе по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления дополнительный или дополнительный терапевтически активный ингредиент или терапевтическое средство представляет собой средство, которое можно применять для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и гормонозависимых заболеваний.

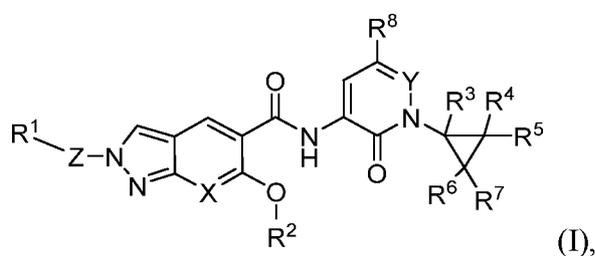
Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим комбинациям, включающим соединения по данному изобретению и другие терапевтические агенты, для применения в качестве лекарственного средства при лечении пациентов, страдающих расстройствами, связанными с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1. Такие комбинации можно вводить в соответствии со способом по данному изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и гормональных заболеваний. Также в настоящем описании представлены соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения при

лечении пациентов, страдающих расстройствами, связанными с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1. В настоящее описание также включены применения соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения пациентов с нарушениями, связанными с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтические композиции, которые могут быть пригодны для лечения или профилактики состояний и/или нарушений посредством опосредования функции IRAK4. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами IRAK4.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные в формуле (I) являются такими, как определено в первом аспекте выше.

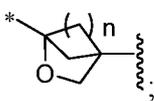
Во втором варианте осуществления для соединения формулы (I), описанного в первом варианте осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой СН; и остальные переменные такие же, как описано в первом варианте осуществления.

В третьем варианте осуществления для соединения формулы (I), описанного в первом варианте осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой N; и остальные переменные такие же, как описано в первом варианте осуществления.

В четвертом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической соли Y представляет собой СН; и остальные переменные описаны в первом, втором или третьем варианте осуществления.

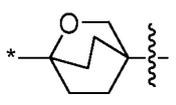
В пятом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической соли Y представляет собой N; и остальные переменные описаны в первом, втором или третьем варианте осуществления.

В шестом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической

соли Z представляет собой кольцо А, кольцо А представляет собой ; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте

осуществления.

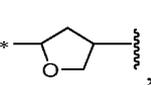
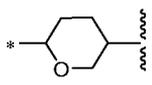
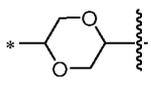
В седьмом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической

соли Z представляет собой кольцо A, кольцо A представляет собой  ; и

остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте

5 осуществления.

В восьмом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической

соли кольцо A представляет собой ,  или  ; и остальные

переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте

осуществления. В некоторых вариантах осуществления для соединений восьмого варианта

10 осуществления Z представляет собой -CH₂-кольцо A-*. В некоторых вариантах

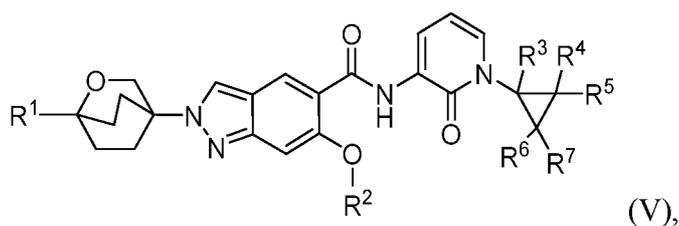
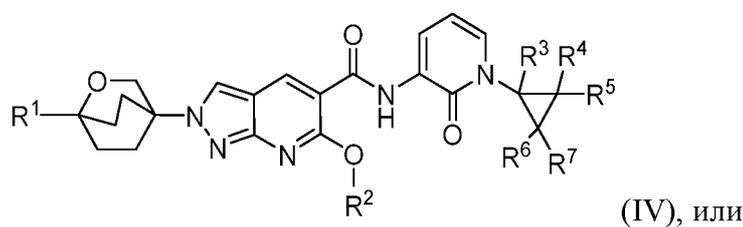
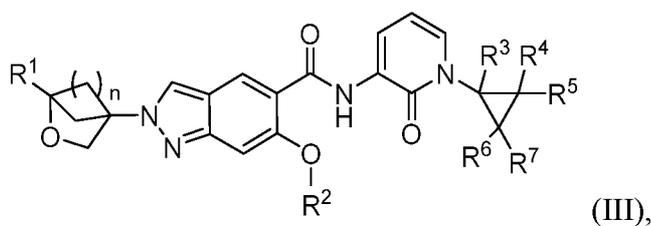
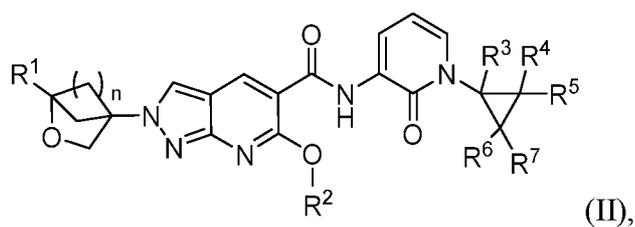
осуществления для соединений восьмого варианта осуществления Z представляет собой

кольцо A.

В девятом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено

формулами (II), (III), (IV) или (V):

15

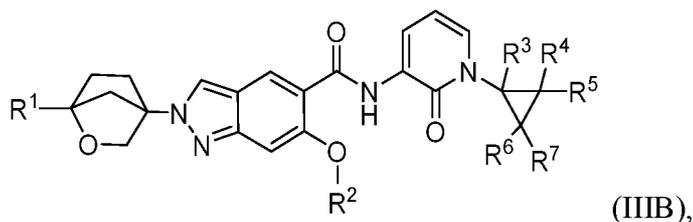
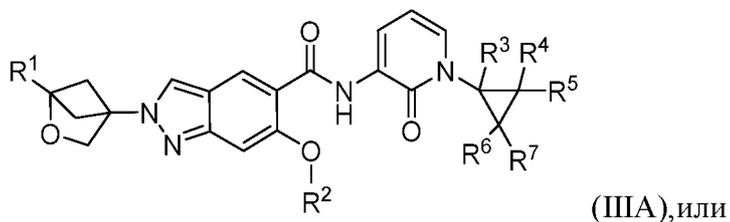
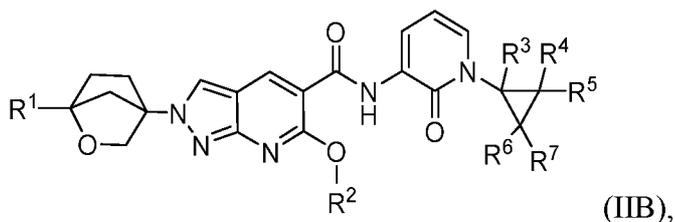
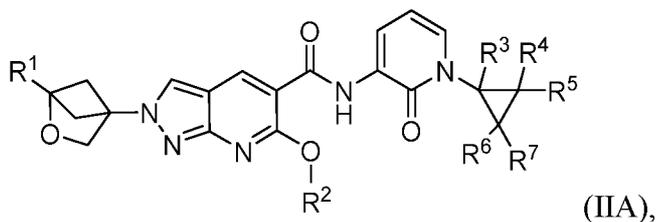


или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и n,

20 представленные в формулах (II), (III), (IV) или (V), являются такими, как описано в первом

варианте осуществления.

В десятом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB):



или его фармацевтически приемлемая соль, переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , представленные в формулах (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), являются такими, как описано в первом варианте осуществления.

В одиннадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена или C_{1-3} -алкокси; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

В двенадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

В тринадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет

собой C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} -алкокси; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

5 В четырнадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CH_2OCH_3$; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

10 В пятнадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой $-CH_3$ алкил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

15 В шестнадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CH_2OCH_3$; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

20 В семнадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-4} -алкил или C_{3-4} -циклоалкил, где C_{3-4} -алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

25 В восемнадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-4} -алкил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

30 В девятнадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или циклобутил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом
35 варианте осуществления.

В двадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (PIB), (PIIA) или (PIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой – $CH(CH_3)_2$, – $CH(CH_3)CH_2CH_3$, циклопропил или циклобутил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, 5 десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

В двадцать первом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (PIB), (PIIA) или (PIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой – $CH(CH_3)_2$; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, 10 пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

В двадцатом втором варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (PIB), (PIIA) или (PIIB) или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо 15 выбранными из галогена или C_{1-3} -алкокси; R^2 представляет собой C_{3-4} -алкил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

В двадцать третьем варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (PIB), (PIIA) или (PIIB) или их фармацевтически приемлемых солей, каждый из R^3 , 20 R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила; а остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом или двадцать втором варианте осуществления.

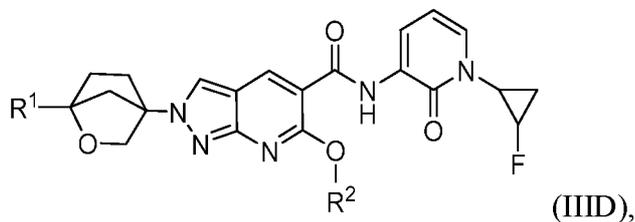
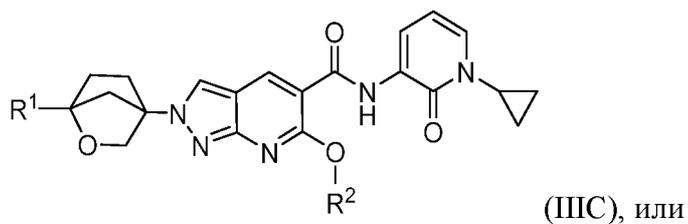
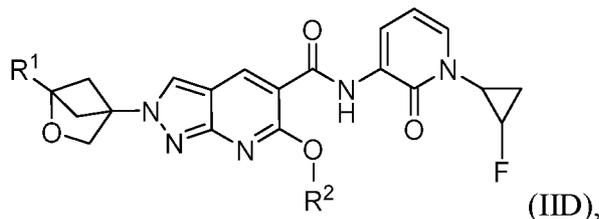
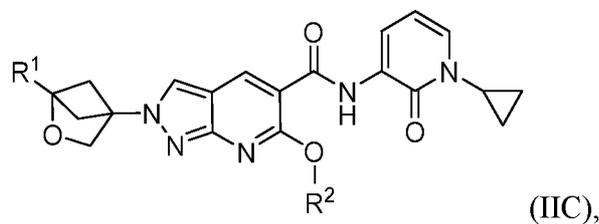
В двадцать четвертом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (PIB), (PIIA) или (PIIB) или их фармацевтически приемлемых солей, каждый из R^3 , 25 R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбран из H, F и – CH_3 ; а остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом или двадцать 30 втором варианте осуществления.

В двадцать пятом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (PIB), (PIIA) или (PIIB) или их фармацевтически приемлемых солей, все из R^3 , R^4 , R^5 , 35 R^6 и R^7 представляют собой H; а остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом,

двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом или двадцать втором варианте осуществления.

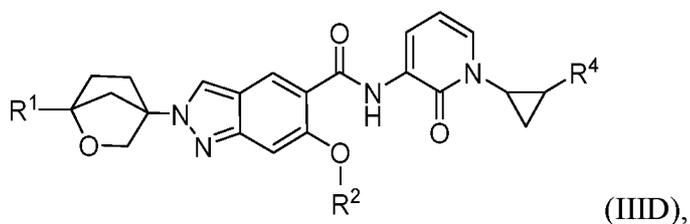
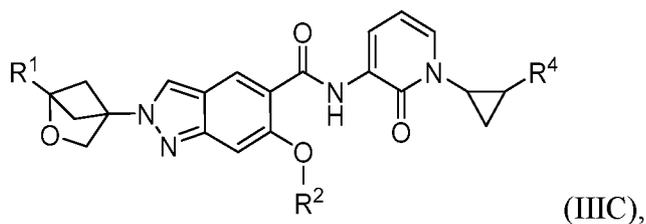
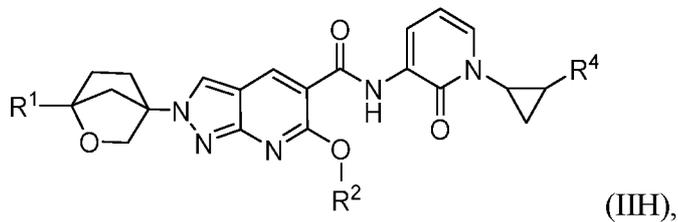
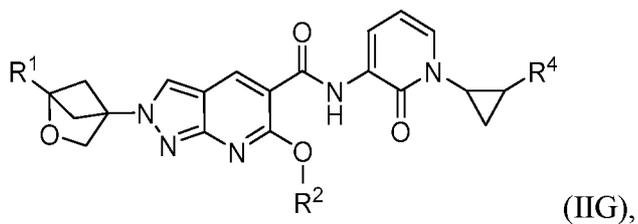
В двадцать шестом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли все из R^3 , R^5 , R^6 и R^7 представляют собой H, и R^4 представляет собой H, F или $-CH_3$; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом или двадцать втором варианте осуществления.

В двадцать седьмом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено следующей формулой:



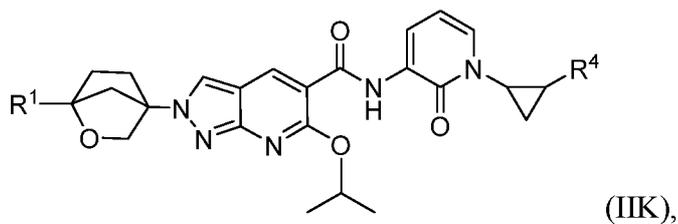
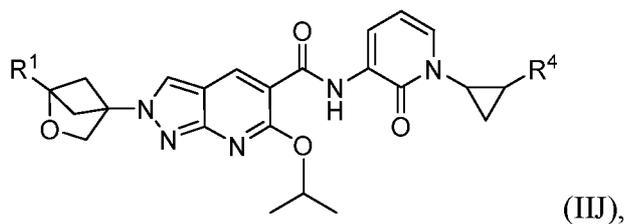
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил и R^2 представляет собой C_{3-4} -алкил.

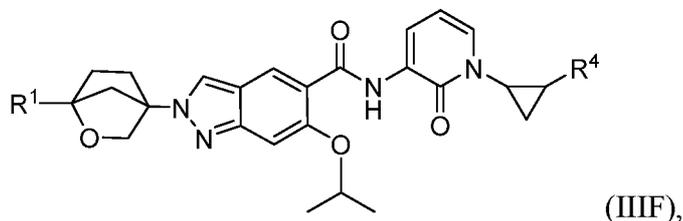
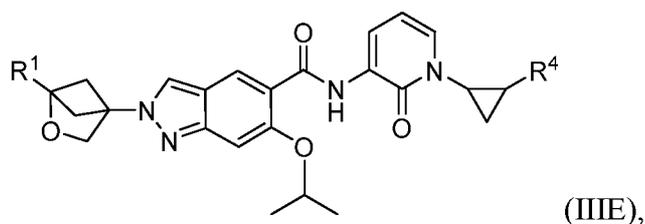
В двадцать восьмом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено следующей формулой:



5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена или C_{1-3} -алкокси; R^2 представляет собой C_{3-4} -алкил; и R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-3} -алкил.

В двадцать девятом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению
10 представлено следующей формулой:





или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой C₁-алкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена
5 или C₁-C₃алкокси и R⁴ представляет собой H, галоген или C₁-алкил.

В тридцатом варианте осуществления для соединений формулы (II G), (III H), (III C), (III D), (III J), (III K), (III E), (III F) или их фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой -CH₃, -CH₂F или -CH₂OCH₃; и R⁴ представляет собой H, F или -CH₃.

В тридцать первом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено
10 соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение любого из примеров 1-97), или его фармацевтически приемлемая соль.

В тридцать втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- 15 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 20 (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 25 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-

- оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-
оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-
5 оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
карбоксамида;
N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-
2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-
10 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-
2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
(R)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-
оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
15 (S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-
оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
(S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-
пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
(R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-
20 2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(1-метилциклопропил)-
2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-(1-
метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
25 карбоксамида;
(R)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-
(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
карбоксамида;
(S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-
30 (фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
карбоксамида;
(R)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-
(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
(S)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-
35 метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

- 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 6-циклобутокси-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 5 6-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 6-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-
- 10 6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
- 15 карбоксамид;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-
- 20 метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- N-[1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- N-[1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-3-пиридин]-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 25 цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-
- 30 метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- транс-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- (транс)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-
- 35 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;

- 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 5 (транс)-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 10 N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 15 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
- 20 карбоксамида;
- N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 25 N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 30 N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-
- 35 (метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

- 6-циклобутокси-N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 6-циклобутокси-N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 5 N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 10 N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
- 15 карбоксамид;
- N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 6-циклобутокси-N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-
- 20 (1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 6-циклобутокси-N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;
- 25 N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2R)-2-
- 30 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;
- 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-
- 35 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;

- фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 2-((1R,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 5 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 10 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 15 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 20 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 25 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида и 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 30 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
- 35

карбоксамида;

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

5 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

10 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

6-циклобутоксид-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-

15 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида и

20 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида, или его фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных фармацевтических или терапевтических средств.

30 В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредованного IRAK4 заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по двадцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на его основе.

35 В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает

5 применение соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по двадцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль для изготовления лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, опосредованного IRAK4, у субъекта, нуждающегося в лечении.

10 В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по двадцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль для лечения нарушения или заболевания, опосредованного IRAK4, у субъекта, нуждающегося в лечении.

15 В некоторых вариантах осуществления опосредованное IRAK4 заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболевания костей, метаболического заболевания, неврологического и нейродегенеративного заболевания и/или нарушения, рака, сердечно-сосудистого заболевания, аллергий, астмы, болезни Альцгеймера, гормональных заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, ТБИ (травматической травмы головного мозга), СТЕ (хронической травматической энцефалопатии), эпилепсии, болезни Паркинсона (PD), рассеянного склероза (MS) и бокового амиотрофического склероза (ALS).

20 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения MS, выбранного из возвратно-ремиттирующего MS (RRMS), вторично-прогрессирующего MS (SPMS), нерезидивирующего SPMS, первично-прогрессирующего MS (PPMS) и клинически изолированного синдрома (CIS). Способ включает введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по двадцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ
30 лечения рецидивирующей формы MS. Способ включает введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по двадцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. Используемый в данном документе термин «рецидивирующая форма MS» включает клинически
35 изолированный синдром (CIS), возвратно-ремиттирующее заболевание (RRMS) и активное

вторично-прогрессирующее заболевание.

CIS представляет собой первый эпизод неврологических симптомов, вызванных воспалением и демиелинизацией в центральной нервной системе. Эпизод, который по определению должен длиться не менее 24 часов, характерен для рассеянного склероза, но еще не соответствует критериям диагностики рассеянного склероза, поскольку у людей, перенесших CIS, может развиваться или не развиваться рассеянный склероз. Когда CIS сопровождается поражениями на МРТ головного мозга (магнитно-резонансная томография), подобными тем, которые наблюдаются при MS, у человека высока вероятность повторного эпизода неврологических симптомов и диагноза возвратно-ремиттирующего MS. Когда CIS не сопровождается MS-подобными поражениями на МРТ головного мозга, вероятность развития MS у человека значительно ниже.

RRMS, наиболее частое течение рассеянного склероза, характеризуется четко выраженными приступами новых или нарастающих неврологических симптомов. За этими приступами, также называемыми рецидивами или обострениями, следуют периоды частичного или полного выздоровления (ремиссии). Во время ремиссии все симптомы могут исчезнуть, или некоторые симптомы могут сохраняться и становиться постоянными. Однако явного прогрессирования заболевания в периоды ремиссии не наблюдается. RRMS можно дополнительно охарактеризовать как активный (с рецидивами и/или свидетельством новой активности МРТ в течение определенного периода времени) или неактивный, а также как ухудшающийся (подтвержденное увеличение инвалидности после рецидива) или не ухудшающийся.

SPMS имеет начальное возвратно-ремиттирующее течение. Некоторые люди, у которых диагностирован RRMS, в конечном итоге переходят во вторично-прогрессирующее течение, при котором со временем наблюдается прогрессивное ухудшение неврологической функции (накопление инвалидности). SPMS может быть дополнительно охарактеризован как активный (с рецидивами и/или признаками новой МРТ-активности в течение определенного периода времени) или неактивный, а также с прогрессированием (свидетельства накопления инвалидности с течением времени, с рецидивами или без них, или новые МРТ-активности) или без прогрессирования.

PPMS характеризуется ухудшением неврологической функции (накопление инвалидности) с момента появления симптомов без ранних рецидивов или ремиссий. PPMS можно дополнительно охарактеризовать как активный (со случайным рецидивом и/или свидетельством новой МРТ-активности в течение определенного периода времени) или неактивный, а также с прогрессированием (свидетельство накопления инвалидности с течением времени, с рецидивом или без него или новая МРТ-активность) или без

прогрессирования.

В определенных вариантах осуществления заболевание, опосредованное IRAK4, выбрано из расстройств и/или состояний, связанных с воспалением и болью, пролиферативных заболеваний, нарушений кроветворения, гематологических злокачественных новообразований, заболеваний костей, фиброзных заболеваний и/или нарушений, метаболических нарушений, мышечных заболеваний и/или нарушений, респираторные заболевания, легочные расстройства, заболеваний генетического развития, хронических воспалительных демиелинизирующих невропатий, сосудистых или сердечных заболеваний, офтальмологических заболеваний и глазных заболеваний.

10 В определенных вариантах осуществления опосредованное IRAK4 заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориазического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, нейропсихиатрической волчанки, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, оптикомиелита, псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, 15 воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки, периодических синдромов, связанных с криопирином, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом у взрослых, подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, глютенной 20 болезни, дефицита антагониста рецептора IL-1, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и рака.

Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться для снижения экспрессии или активности IRAK4 или для другого 25 воздействия на свойства и/или поведения полипептидов или полинуклеотидов IRAK4, например, на стабильность, фосфорилирование, активность киназы, взаимодействия с другими белки и т. д. в клетке.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ снижения экспрессии или активности IRAK4 или иного воздействия на свойства и/или поведение полипептидов или полинуклеотидов IRAK4 у субъекта, включающий введение указанному 30 субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, 35 или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая воспалительное

заболевание у субъекта.

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

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

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

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

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

25 В одном варианте осуществления изобретения аутоиммунное заболевание представляет собой диабет 1 типа.

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

30 В одном варианте осуществления изобретения рак выбран из лимфомы, лейкоза и миелодиспластического синдрома.

В одном варианте осуществления изобретения лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML) или хронический лимфолейкоз (CLL), а лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию/лимфоплазмочитарную лимфому (WM/LPL) или DLBC-лимфомы.

35 В одном варианте осуществления изобретения сердечно-сосудистые заболевания выбраны

из инсульта и атеросклероза.

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

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

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

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

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

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения фиброза после трансплантации органов, при этом способ включает введение субъекту
20 терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая фиброз после трансплантации органов у субъекта.

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

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения
30 гипертонической болезни почек у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая гипертоническую болезнь почек у субъекта.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения
35 идиопатического фиброза легких (IPF), при этом способ включает введение субъекту

терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая IPF у субъекта.

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

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

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

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

является нестабильная микрососудистая сеть, которая приводит к aberrантному ангиогенезу или разрежению.

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

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

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, где указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, легочно, ректально, подоболочечно, местно или интраназально.

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

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

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

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

Описанные в данном документе соединения и промежуточные соединения могут быть выделены и применяться как соединение само по себе. Альтернативно, когда присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, соединение или промежуточное

соединение можно выделить и применяться в качестве его соответствующей соли. Используемые здесь термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или основания соединения, описанные в данном документе. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений, описанных в данном документе и которые обычно не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать с кислотами и/или основаниями соли благодаря присутствию amino- и/или карбокси-групп или групп, им подобных.

5
10
15
20
Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы с неорганическими кислотами или органическими кислотами, например, ацетатная, аспартатная, бензоатная, безилатная, бромидная / гидробромидная, гидрокарбонатная / карбонатная, гидросульфатная / сульфатная, камфорсульфонатная, хлоридная / гидрохлоридная, хлортеофиллонатная, цитратная, этандисульфонатная, фумаратная, глюцепатная, глюконатная, глюкуронатная, гиппуратная, гидроиодидная / иодидная, изетионатная, лактатная, лактобионатная, лаурилсульфатная, малатная, малеатная, малонатная, манделатная, мезилатная, метилсульфатная, нафтоатная, напсилатная, никотинатная, нитратная, октадеcanoатная, олеатная, оксалатная, пальмитатная, памоатная, фосфатная / гидрофосфатная / дигидрофосфатная, полигалактуронатная, пропионатная, стеаратная, сукцинатная, сульфатная, сульфосалицилатная, тартратная, тозилатная и трифторацетатная соли.

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

25
30
Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

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

35

железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

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

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

15 Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием подходящих изотопно-меченных реагентов вместо неизотопно-меченных ранее использованных реагентов.

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

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

хиральному центру атома углерода. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

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

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

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

35

ФАРМАКОЛОГИЯ И ПОЛЕЗНОСТЬ

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

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

10 В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, заболевания или нарушения, связанного с дефицитом активности IRAK4, причем способ включает введение композиции, содержащей соединение формулы (I), субъекту, предпочтительно млекопитающему (например, человек), нуждающихся в их лечении.

15 Используемые в данном документе термины «эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» могут использоваться взаимозаменяемо. Это означает количество, эффективное для лечения или уменьшения тяжести одного или нескольких заболеваний, нарушений или состояний, указанных выше.

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

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

35

считаются фармацевтическими композициями, содержащими соединение по настоящему изобретению и растворитель (т. е. сольват) или воду (т. е. гидрат).

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

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

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

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

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

35 а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом,

целлюлозой и/или глицином;

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

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

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

10 e) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

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

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий,

15 диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, готовят

любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более

агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей

20 и консервантов в порядке с получением фармацевтически изящных и аппетитных препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для производства

таблеток. Данные эксципиенты представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия;

25 гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например крахмал, желатин или гуммиарабик; и

смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не имеют покрытия или покрывают известными методами, чтобы замедлить распад и

абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое

30 действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для замедления времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы

для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем,

35 например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, средой,

например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции для парентерального применения (например, препараты для внутривенного (в/в) введения) представляют собой водные изотонические растворы или суспензии.

5 Композиции для парентерального применения могут быть стерилизованными и/или
содержать адьюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или
эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического
давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически
ценные вещества. Композиции обычно готовят в соответствии с обычными методами
10 смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и содержат около
0,1-75% или содержат около 1–50% активного ингредиента.

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

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

30

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с
другими терапевтическими агентами при лечении различных состояний или болезненных
состояний. Соединение(-я) по настоящему изобретению и другое терапевтическое
35 средство(-а) можно вводить одновременно (либо в одной и той же лекарственной форме,

либо в отдельных лекарственных формах) или последовательно.

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

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

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

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

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

волчанки.

В частности, предполагается, что соединения по данному изобретению можно вводить со следующими терапевтическими агентами: Примеры агентов, с которыми также можно комбинировать комбинации по настоящему изобретению, включая, без ограничения:

5 лечение болезни Альцгеймера, такое как Agicept[®] и Exelon[®]; лечение ВИЧ, такое как ритонавир; лечение болезни Паркинсона, такое как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромскриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для
10 лечения рассеянного склероза (MS), такие как Tecfidera[®] и бета-интерферон (например, Avonex[®] и Rebif[®]), Copaxone[®], и митоксантрон; лечение астмы, такое как альбутерол и Singulair[®]; агенты для лечения шизофрении, такие как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы T F,
15 IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолятмофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы,
20 ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; агенты для лечения заболеваний печени, такие
25 как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические агенты и факторы роста; агенты, которые продлевают или улучшают фармакокинетику, такие как ингибиторы цитохрома P450 (т. е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3 A4 (например, кетокенозол и ритонавир) и агенты для лечения
30 иммунодефицитных расстройств, такие как гамма-глобулин.

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

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

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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

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

Используемый в данном документе термины «лечить», «лечащий» или «лечение» любого заболевания, состояния или расстройства относится к ведению пациента и уходу за ним с целью борьбы с этим заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения по настоящему изобретению для получения желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает достижение, частично или по существу, одного или нескольких из следующих результатов: частичное или полное уменьшение степени заболевания, состояния или нарушения; облегчение или улучшение клинического симптома, осложнения или показателя, связанного с заболеванием, состоянием или нарушением; или задержку, подавление или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, состояния или нарушения; или устранение заболевания, состояния или нарушения. В определенных вариантах осуществления эффект может заключаться в предотвращении появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

Используемый в данном документе термин «инсульт» имеет значение, обычно принимаемое в данной области техники. Этот термин может широко относиться к развитию неврологических нарушений, связанных с нарушением кровотока, независимо от причины. Возможные причины включают, помимо прочего, тромбоз, кровотечение и эмболию. Термин «ишемический инсульт» более конкретно относится к типу инсульта, который имеет ограниченную степень и вызван блокировкой кровотока.

При использовании в данном документе субъект «нуждается» в лечении, если такой субъект получит биологический, медицинский благоприятный эффект или улучшение

качества жизни от такого лечения (предпочтительно, человек).

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

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

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

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. Термин "C₁₋₄алкил"
30 относится к алкилу, имеющему от 1 до 4 атомов углерода. Термины "C₁₋₃алкил" и "C₁₋₂алкил" должны толковаться соответственно. Иллюстративные примеры «C₁₋₄алкила» включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Аналогично, алкильная часть (т. е. алкильная часть) алкокси имеет то же определение, что и выше. Когда обозначено как «необязательно замещенный»,
35 алкановый радикал или алкильный фрагмент может быть незамещенным или замещенным

одним или более заместителями (обычно от одного до трех заместителей, за исключением случаев галогеновых заместителей, таких как перхлор- или перфторалкил). «Галогензамещенный алкил» или «галогеналкил» относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере одно галогеновое замещение.

5 Используемый в данном документе термин «алкокси» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному алкильному фрагменту, присоединенному через кислородный мостик (т. е. --O-- C₁₋₄ алкильная группа, где C₁₋₄ алкил является таким, как определено в данном документе). Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси и тому
10 подобные. Предпочтительно алкокси-группы содержат около 1–4 атомов углерода, более предпочтительно около 1–2 атома углерода. Термин «C₁₋₂алкокси» следует толковать соответствующим образом.

Используемый в данном документе термин «C₁₋₄ алкоксиC₁₋₄ алкил» относится к C₁₋₄ алкильной группе, как определено в данном документе, в которой, по меньшей мере, один
15 из атомов водорода заменен на C₁₋₄ алкокси. C₁₋₄ алкоксиC₁₋₄ алкильная группа связана через остальную часть молекулы, описанную в данном документе, через алкильную группу. «Галоген» может означать фтор, хлор, бром или иод (предпочтительными галогенами в качестве заместителей являются фтор и хлор).

Используемый в данном документе термин «галоген-замещенный -C₁₋₄алкил» или «C₁₋₄
20 галогеналкил» относится к C₁₋₄ алкильной группе, как определено в данном документе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. C₁₋₄ галогеналкильная группа может представлять собой моногалоген-C₁₋₄алкил, дигалоген-C₁₋₄алкил или полигалоген-C₁₋₄ алкил, включая пергалоген-C₁₋₄алкил. Моногалоген-C₁₋₄алкил может иметь один иод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалоген-C₁₋₄алкильная
25 и полигалоген-C₁₋₄алкильная группы могут иметь два или более одинаковых атома галогена или комбинацию разных групп галогена в алкиле. Типично полигалоген-C₁₋₄алкильная группа содержит до 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 галогеновых группы. Неограничивающие примеры C₁₋₄галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил и дихлорэтил. Группа
30 пергалоген-C₁₋₄алкила относится к C₁₋₄алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин «карбоциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводородному
35 кольцу, которое является частично или полностью насыщенным и может существовать как одиночное кольцо, бициклическое кольцо (включая конденсированные, спиральные или

мостиковые карбоциклические кольца) или спиральное кольцо. Если не указано иное, карбоциклическое кольцо обычно содержит от 4 до 7 членов кольца.

Термин «C₃₋₆ циклоалкил» относится к карбоциклическому кольцу, которое полностью насыщено (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил).

5 Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к полностью насыщенному моноциклическому кольцу, которое имеет 4–7 кольцевых атомов, и которое содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Иллюстративная гетероциклильная группа включает оксетанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-диоксоланил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, 10 пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, тиоморфолинил 1,1-диоксид, тетрагидро-тиопиран 1,1-диоксид, 1,4-дiazепанил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой 4-6-членную гетероциклильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа содержит по меньшей мере 15 один атом кислорода в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа выбрана из октанила, тетрагидрофуранила, 1,4-диоксанила и тетрагидропиранила. Используемый в данном документе термин «спиральное кольцо» означает систему из двух колец, в которой оба кольца имеют один общий атом. Примеры спиральных колец включают 5-оксаспиро[2.3]гексан, оксаспиро[2.4]гептанил, 5-оксаспиро[2.4]гептанил, 4-оксаспиро[2.4]гептан, 4-оксаспиро[2.5]октанил, 6-оксаспиро[2.5]октанил, оксаспиро[2.5]октанил, оксаспиро[3.4]октанил, оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксетан]-1-ил, оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, -окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 2,2,6-диазаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундеканил, 7-азаспиро[3.5]нонан, 2,6-25 диазаспиро[3.4]октан, 8-азаспиро[4.5]декан, 1,6-диазаспиро[3.3]гептан, 5-азаспиро[2.5]октан, 4,7-диазаспиро[2.5]октан, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундеканил, и тому подобное.

Термин «конденсированное» кольцо относится к двум кольцевым системам с общими 30 двумя соседними кольцевыми атомами. Конденсированные гетероциклы имеют по меньшей мере одну кольцевую систему, содержащую кольцевой атом, который представляет собой гетероатом, выбранный из O, N и S (например, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан).

Используемый в данном документе термин «мостиковый» относится к 5-10-членному 35 циклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами

(например, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан и бицикло[3.2.1]октан).

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

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение имеет один стереоцентр и стереоизомер имеет R-конфигурацию.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение имеет один стереоцентр и стереоизомер имеет S-конфигурацию.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение имеет один стереоцентр и стереоизомер имеет R-R-конфигурацию.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение имеет два стереоцентра и стереоизомер имеет R-S-конфигурацию.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение имеет два стереоцентра и стереоизомер имеет S-R-конфигурацию.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение имеет два стереоцентра и стереоизомер имеет S-S-конфигурацию.

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

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

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

форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

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

Соединения по настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы в образовании водородных
15 связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими образователями сокристаллов. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) известными способами образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) с формирователем сокристаллов в условиях
20 кристаллизации и выделение образованных при этом сокристаллов. Подходящие сокристаллообразователи включают те, что описаны в WO 2004/078163. Следовательно, изобретение также предлагает сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

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

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать способами синтеза, которые включают процессы, аналогичные тем, которые хорошо известны в области химии, особенно в свете описания, содержащегося в данном документе. Исходные материалы
25 обычно доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, или их легко получить с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области (например, полученных способами, обычно описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1–19, Wiley, Нью-Йорк (1967-1999 изд.), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Берлин, включая приложения (также доступно через онлайн-базу данных Beilstein)).
30

Дальнейшее необязательное восстановление, окисление или другая функционализация
35 соединений формулы (I) может быть проведена в соответствии со способами, хорошо

известными специалистам в данной области. В рамках этого текста только легко удаляемая группа, которая не является составной частью конкретного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначается как «защитная группа», если контекст не указывает иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в стандартных справочных работах, таких как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Лондон и Нью-Йорк 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, Wiley, Нью-Йорк 1999, в "The Peptides"; том 3 (издатели: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Лондон и Нью-Йорк 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4-е издание, том 15/I, Georg Thieme Verlag, Штутгарт 1974, и в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Аминосавен, Peptide, Proteine" (Аmino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Вайнхайм, Дирфилд-Бич и Базель 1982. Особенностью защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (т. е. без возникновения нежелательных вторичных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, альтернативно, в физиологических условиях (например, путем ферментативного расщепления).

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

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

Для тех соединений, которые содержат асимметричный атом углерода, соединения существуют в индивидуальных оптически активных изомерных формах или в виде их смесей, например в виде рацемических или диастереомерных смесей. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереоизомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным

соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереоизомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием 5 коммерчески доступной колонки хиральной ВЭЖХ.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих процессов, в которых компоненты реакции используются в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по данному изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга способами, обычно известными специалистам в 10 данной области.

В иллюстративных целях схемы реакций, изображенные ниже, предоставляют потенциальные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных стадий реакции см. в разделе «Примеры» ниже. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены 15 на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

20 **ПРИМЕРЫ**

Сокращения:

CO = монооксид углерода

PE = петролейный эфир

EtOAc = EA = этилацетат

25 ИЭР = ионизация электрораспылением

MeOH = метанол

EtOH = этанол

TEA = триэтиламин

T3P® = ангидрид пропанфосфоновой кислоты

30 DCM = дихлорметан

DEA = диэтиламин

DMF = диметилформамид

HATU = Гексафторфосфат Азабензотриазол Тетраметилуроний

HCl = хлористоводородная кислота

35 NBS = N-бромсукцинимид

- ЖХМС = жидкостная хроматография — масс-спектрометрия
ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография
THF = тетрагидрофуран
MeCN = ACN = ацетонитрил
- 5 АсОН = уксусная кислота
DMAP = 4-диметиламинопиридин
TFA = трифторуксусная кислота
DIPEA = диизопропилэтиламин
ТСХ = тонкослойная хроматография
- 10 СЖХ = сверхкритическая жидкостная хроматография
N₂ = азот
MBPR = ручной регулятор обратного давления
ABPR = автоматический регулятор обратного давления
ОФВЭЖХ = обращенно-фазовая ВЭЖХ
- 15 NH₄HCO₃ = бикарбонат аммония
CO₂ = диоксид углерода
NH₄OH = гидроксид аммония
Основание Хунига = N,N-диизопропилэтиламин
NH₄Cl = хлорид аммония
- 20 MgSO₄ = сульфат магния
NaH = гидрид натрия
XantPhos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
LiOH·H₂O = гидрат гидроксида лития
Na₂SO₄ = сульфат натрия
- 25 NaHCO₃ = бикарбонат натрия
Pd(OAc)₂ = ацетат палладия(II)
NaOH = гидроксид натрия
Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II)
KNO₃ = нитрат калия
- 30 H₂SO₄ = серная кислота
i-PrOH = IPA = изопропанол
Tf₂O = ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
DMSO = диметилсульфоксид
K₂CO₃ = карбонат калия
- 35 NaIO₄ = перйодат натрия

K_2OsO_4 = осмат калия

$CDCl_3$ = дейтерированный хлороформ

$P(n-Bu)_3$ = трибутилфосфин

Na_2SO_3 = сульфит натрия

5 $KHSO_4$ = бисульфат калия

Cs_2CO_3 = карбонат цезия

Br_2 = бром

ОБЩИЕ СПОСОБЫ

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

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

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

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

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Данные ИЭР-МС (также представленные в данном документе как просто МС) регистрировали с использованием Waters System (Acquity ВЭЖХ и масс-спектрометр 25 Micromass ZQ); все указанные массы представляют собой m/z протонированных исходных ионов, если не указано иное.

ЖХ/МС:

Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, диметилсульфоксид (ДМСО) или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с помощью автоматического 30 манипулятора для образцов. В анализе использовали один из следующих методов: (1) кислотный метод (1,5, 2, 3,5, 4 или 7 минут, см. раздел «Кислотный ЖХМС» для получения дополнительной информации) *vide infra*: проводили на приборах серий Shimadzu 2010, Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC ВЕН. (МС-ионизация: ИЭР) прибор, оснащенный колонкой C18 (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм или 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,7 мкм), элюируя 1,5 мл/4 35 л трифторуксусной кислоты (ТФУ) в воде (растворитель А) и 0,75 мл/4 л ТФУ в MeCN

(растворитель Б) или (2) щелочной метод (прогоны 3, 3,5, 7 мин, доп. Детали *vide infra*: проводили на приборе серий Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC ВЕН (МС-ионизация: ИЭР), оснащенный колонкой XBridge Shield RP18, 5 мкм (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм внутр. диаметр) или 2,1 мм × 50 мм, С18, колонка 1,7 мкм, элюируя 2 мл/4 л NH₃·H₂O в воде (растворитель А) и MeCN (растворитель В).

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

10 Аналитическое разделение СЖХ

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

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

Очистка препаративной СЖХ

20 Прибор: препаративный МГ III СЖХ (СЖХ-1). Колонка: ChiralCel OJ, 250×30 мм I.D., 5 мкм. Подвижная фаза: А для CO₂ и В для этанола (0,1%NH₃H₂O). Градиент: В 50%. Скорость потока: 40 мл/мин. Обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 38°С. Длина волны: 220 нм. Время цикла: ~8 мин.

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

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

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

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

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

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

30

¹H-ЯМР

¹H спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 500 МГц, Bruker Avance III 500 МГц, Bruker Avance III 400 МГц, Varian-400 ВЯМПС или Varian-400 MR. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных

35

долях, сдвинутых в слабое поле относительно сигнала тетраметилсилана (для ^1H -ЯМР) с использованием общепринятых сокращений для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; дд, двойной дублет; дт, двойной триплет; м, мультиплет; уш., уширенный. Следующие сокращения использовали для обычных растворителей: CDCl_3 , дейтерохлороформ; DMCO-d_6 , гексадейтеродиметилсульфоксид; и MeOH-d_4 , дейтерометанол. При необходимости таутомеры могут быть записаны в данных ЯМР; и некоторые обменивающиеся протоны могут быть не видны.

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

ОБЩИЕ СХЕМЫ

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

15 Схема 1

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

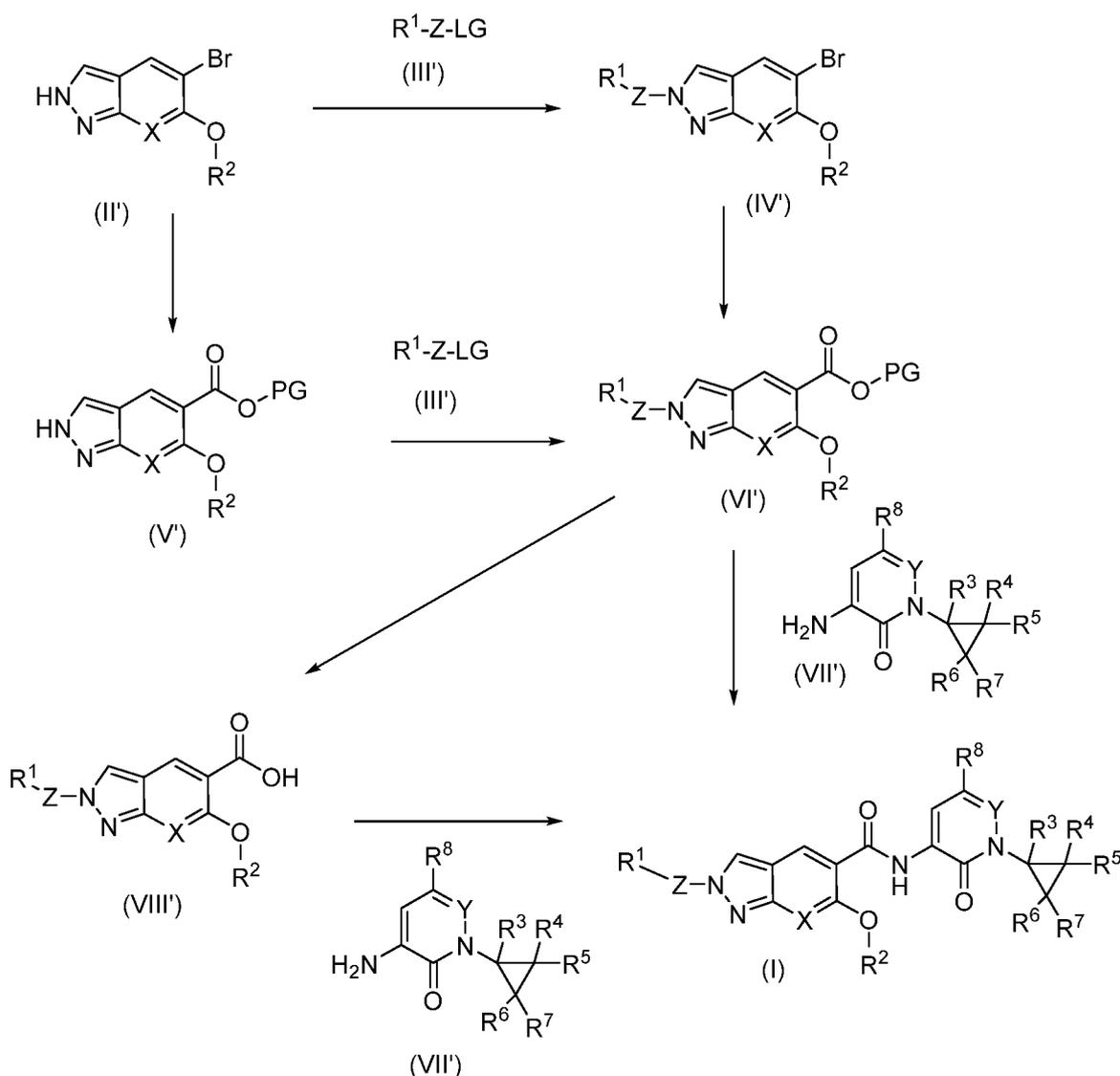


Схема 1

На схеме 1 LG представляет собой уходящую группу, обычно мезилат, тозилат, йод или бром; PG представляет собой защитную группу карбоновой кислоты, обычно C₁-C₄алкил или фенил и предпочтительно Me, Et или фенил; и остальные переменные определены выше для формулы (I).

Соединения формулы (IV') могут быть получены из соединения формулы (II') и соединения формулы (III') реакцией алкилирования в присутствии подходящего неорганического основания и подходящего полярного апротонного растворителя при температуре от 0°C до повышенной температуры. Предпочтительные условия включают реакцию соединения формулы (II') с соединением формулы (III') в присутствии K₂CO₃ или Cs₂CO₃ в ДМФА при от 0°C до 110°C.

Альтернативно, соединения формулы (IV') могут быть получены реакцией присоединения соединения формулы (II') с R¹CH=CH₂, (где R¹CH₂-CH₂ представляет собой соединение, которое может быть преобразовано с использованием стандартных химических

превращений в R¹), в присутствии ненуклеофильного основания, такого как DBU, в подходящем растворителе, таком как MeCN, при температуре от комнатной до 50°C с последующим стандартным химическим превращением, таким как восстановление сложного эфира, с получением соединения формулы (IV').

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

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

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

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

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

30 Соединение формулы (I) может быть получено путем образования амидной связи кислоты формулы (VIII') и амина формулы (VII') в присутствии подходящего конденсирующего агента и органического основания необязательно в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (VIII') с амином формулы (VII') в присутствии сочетающего агента, предпочтительно, T3P®, CDI,
35 NATU или HOAt, в присутствии подходящего органического основания, такого как TEA,

DIPEA или пиридин, необязательно в подходящем растворителе, таком как DMF, ДМСО, EtOAc, диоксан или MeCN, при от к. т. до температуры кипения реакционной смеси.

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

Схема 2

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

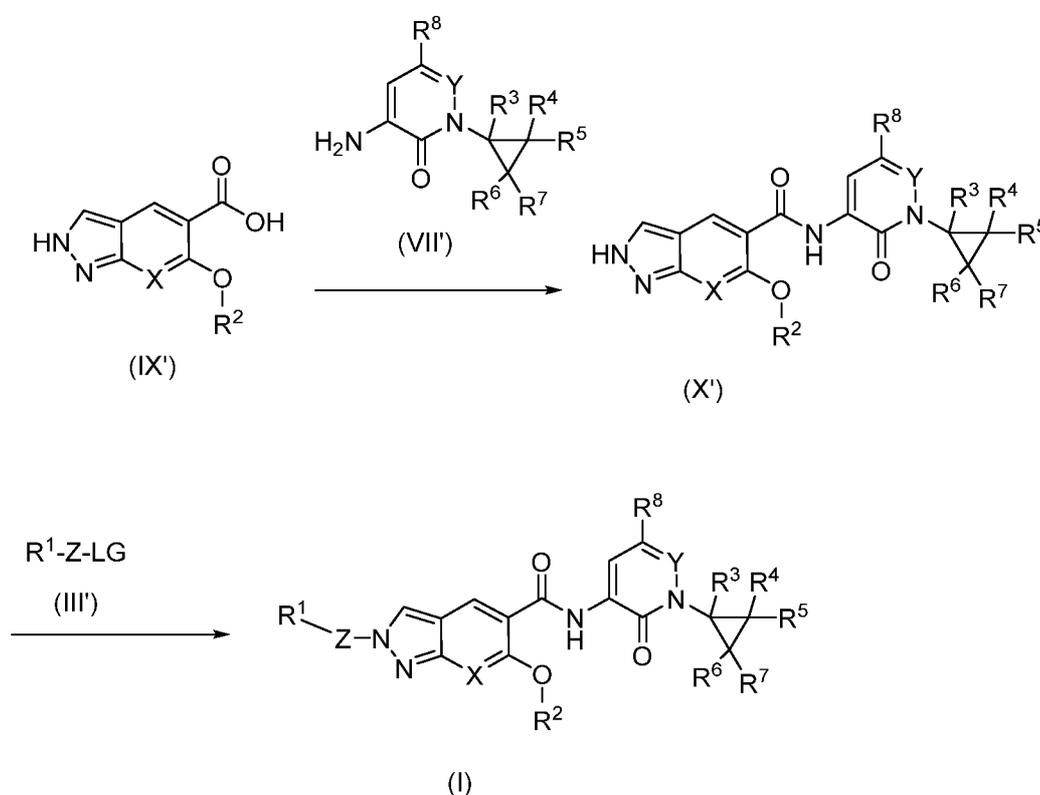


Схема 2

На схеме 2 LG соответствует определению на схеме 1; и остальные переменные определены выше для формулы (I).

Соединение формулы (X') может быть получено образованием амидной связи кислоты формулы (IX') и амина формулы (VII') в присутствии подходящего связующего агента и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, как описано ранее на схеме 1.

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

1.

Схема 3

В соответствии с третьим способом соединения формулы (II') могут быть получены из соединений формул (XII'), (XIII') и (XIV'), как изображено на Схеме 3.

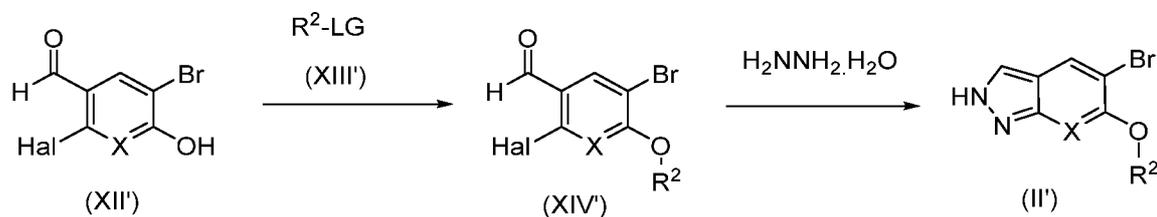


Схема 3

На схеме 3 Hal представляет собой галоген, предпочтительно фтор; LG соответствует определению на схеме 1; и остальные переменные определены выше в формуле (I).

10 Соединения формулы (XIV') могут быть получены из соединения формулы (XII') и соединения формулы (XIII') реакцией алкилирования в присутствии подходящего неорганического основания и подходящего полярного апротонного растворителя от к. т. до повышенной температуры. Предпочтительные условия включают реакцию соединения формулы (XII') с соединением формулы (XIII') в присутствии K₂CO₃ в ДМФА при от 50°C до 100°C.

15 Соединения формулы (II') могут быть получены конденсацией соединения формулы (XIV') с гидратом гидразина в присутствии подходящего неорганического основания, такого как K₂CO₃, и подходящего полярного апротонного растворителя, такого как ДМСО, при повышенной температуре, такой как 100 °C.

Схема 4

20 В соответствии с четвертым способом соединения формулы (IV') могут быть получены из соединений формул (III'), (XV') и (XVI'), как изображено на схеме 4.

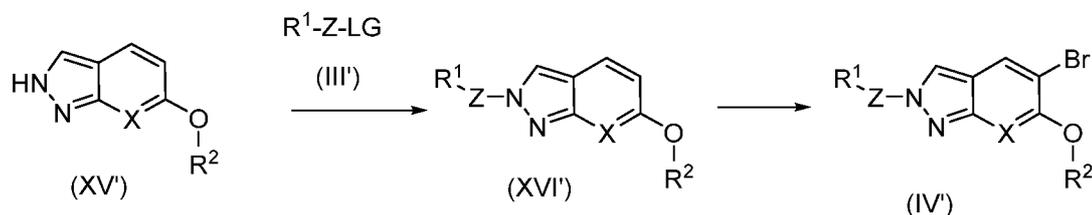


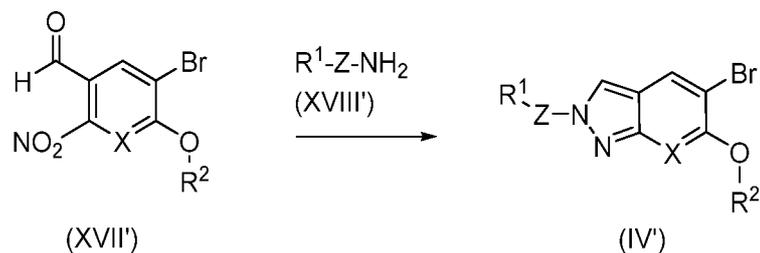
Схема 4

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

Соединения формулы (IV') могут быть получены из соединения формулы (XVI') реакцией бромирования с применением Br₂ при кислотных условиях, типично в AcOH, при приблизительно к. т.

Схема 5

В соответствии с пятым способом соединения формулы (IV'), где X = CH, могут быть получены из соединений формул (XVII') и (XVIII'), как показано на схеме 5.



5

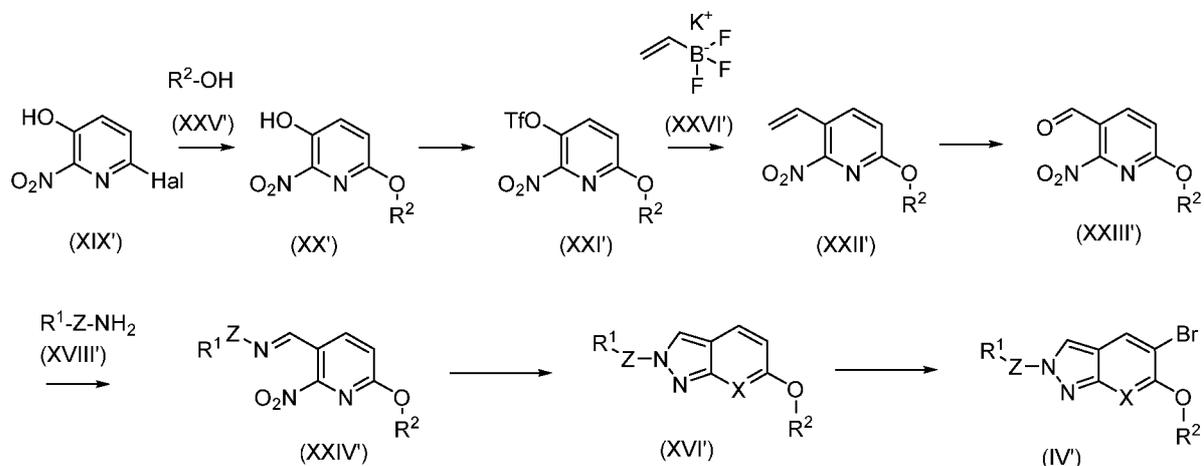
Схема 5

Соединения формулы (IV') могут быть получены из соединения формулы (XVII') и амина формулы (XVIII') реакцией циклизации при условиях типа Cadogan. Типичные условия включают реакцию альдегида формулы (XVII') с амином формулы (XVIII') в присутствии подходящего органического основания, такого как TEA, в подходящем спиртовом растворителе, таком как изопропанол, при повышенной температуре, с последующей обработкой подходящим фосфиновым лигандом, таким как P(n-Bu)₃ или PPh₃.

10

Схема 6

Альтернативно, в соответствии с шестым способом соединения формулы (IV') могут быть получены, исходя из соединения формулы (XIX'), как показано на схеме 6.



15

Схема 6

На схеме 6 Hal предпочтительно представляет собой F; и остальные переменные определены выше для формулы (I).

20

Нуклеофильное замещение галогена (Hal) в формуле (XIX') анионом натрия R²-OH (XXV') с получением формулы (XX'). Трифляция формулы (XX') с Tf₂O в неполярном апротонном растворителе, таком как DCM, в присутствии основания амина, такого как триэтиламин или DIPEA, обеспечивает соединения формулы (XXI'). Катализируемое палладием перекрестное сочетание (реакция Сузуки) с использованием катализатора, такого как

Pd(dppf)Cl₂ или [PPh₃]₄Pd, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия или карбонат натрия, с подходящим металлоорганическим алкеновым реагентом, таким как формула (XXVI'), при нагревании в полярном апротонном растворителе, таком как диоксан, 2-метил-THF или DMF, обеспечивает соединения формулы (XXII').

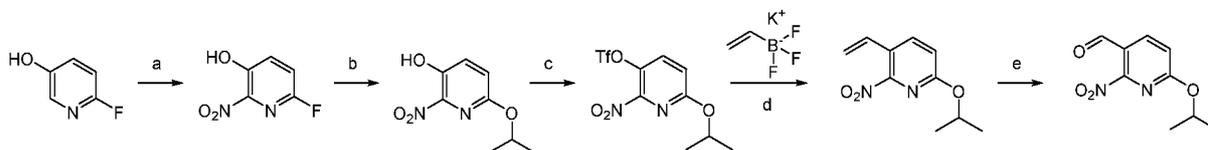
- 5 Соединения формулы (XXII') могут подвергаться окислительному расщеплению алкена перйодатом натрия или тетроксидом осмия с получением альдегидных соединений формулы (XXIII'). Конденсация альдегида формулы (XXIII') с соединениями амина формулы (XVIII') в присутствии основания амина, такого как триэтиламин, в полярном протонном растворителе, таком как изопропанол, обеспечивает соединения имина формулы (XXIV').
- 10 Имин формулы (XXIV') может быть выделен и очищен хроматографией на силикагеле или может быть выделен в виде неочищенного остатка после выпаривания растворителя и использован непосредственно в следующей реакции. Имин формулы (XXIV') может подвергаться циклизации Кадогана, аналогичной описанной выше, с получением соединений формулы (XVI'), которые могут подвергаться бромированию, как описано
- 15 выше, с образованием соединений формулы (IV').

Специалистам в данной области будет понятно, что экспериментальные условия, изложенные в следующих схемах, иллюстрируют подходящие условия для осуществления проиллюстрированных превращений, и что может быть необходимо или желательно изменить точные условия, используемые для получения соединения формулы (I). Кроме

20 того, будет понятно, что может быть необходимо или желательно провести превращения в порядке, отличном от того, который описан на схемах, или изменить одно или более превращений с получением желаемого соединения по данному изобретению.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

25 *Получение 1: 6-изопропокси-2-нитроникотинальдегид*



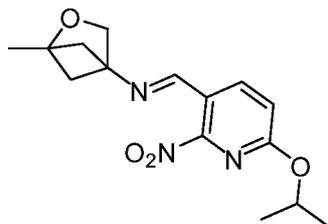
- Стадия а. KNO₃ (22,4 г, 221,06 ммоль) добавляли в H₂SO₄ (300 мл) при 0°C и затем 6-фторпиридин-3-ол (25 г, 221,06 ммоль, 1,0 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C
- 30 в течение 4 часов. Смесь выливали в ледяную воду (1500 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали, собирали и сушили с получением 6-фтор-2-нитропиридин-3-ола (28,0 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500МГц, хлороформ -d) δ ppm = 10,23 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 11,0, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,0, 4,5 Гц, 1H).

Стадия b. Металл натрий (8,14 г, 354 ммоль) добавляли в i-PrOH (500 мл) при 0°C и смесь

- нагревали при 60°C в атмосфере N₂ до полного растворения натрия. Затем температуру понижали до 30°C и 6-фтор-2-нитропиридин-3-ол (28,0 г, 177 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и затем воду (500 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5% EtOAc в PE) с получением 6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ола (17 г, выход 44%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm = 10,14 (с, 1H), 7,51 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 1,37 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H).
- 5
- 10 Стадия с. К раствору 6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ола (18 г, 90,83 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли ТЕА (18,4 г, 182 ммоль) и Tf₂O (30,8 г, 109 ммоль) при 0°C и раствор поддерживали при 0°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали и затем воду (200 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали
- 15 и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5% EtOAc в PE) с получением 6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ила трифторметансульфоната (24 г, выход 72%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm = 8,27 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 5,26-5,18 (м, 1H), 1,35 (д, *J* = 8,0 Гц, 6H).
- 20 Стадия d. К раствору 6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ила трифторметансульфоната (24 г, 72,7 ммоль) в диоксане (500 мл) и воде (60 мл) добавляли калия трифтор(винил)борат (14,6 г, 109 ммоль), K₂CO₃ (20,1 г, 145 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (5,32 г, 7,27 ммоль) в атмосфере потока N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и затем воду (300 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали
- 25 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в PE) с получением 6-изопропокси-2-нитро-3-винилпиридина (14,3 г, выход 89,8%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ -*d*) δ ppm = 7,93 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,89 (дд, *J* = 17,5, 10,0 Гц, 1H), 5,72 (д, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,44 (д, *J* = 11,0
- 30 Гц, 1H), 5,33-5,29 (м, 1H), 1,37 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H).
- Стадия e. К раствору 6-изопропокси-2-нитро-3-винилпиридина (14,3 г, 68,7 ммоль) в диоксане (200 мл) и воде (60 мл) добавляли NaIO₄ (29,4 г, 137 ммоль) и K₂O₈O₄ (1,27 г, 3,43 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. и затем концентрировали. Воду (300 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали
- 35

и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент 0-5% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения 6-изопропокси-2-нитроникотинальдегида (11,5 г, выход 71,7%) в виде серого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm = 10,18 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,48-5,39 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Получение 2: (E)-1-(6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин



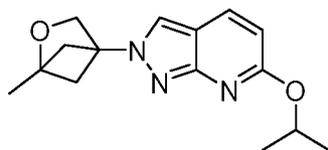
10 К смеси 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амина (5,50 г, 36,8 ммоль, HCl), TEA (10,83 г, 107,1 ммоль, 14,92 мл) в *i*-PrOH (60 мл) добавляли 6-изопропокси-2-нитроникотинальдегид [получение 1] (4,50 г, 21,4 ммоль) при 20°C. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с

15 помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1) с получением

(E)-1-(6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (4,80 г, выход 73,4%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 5,27-5,34 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 1,97 (дд, J = 4,4, 1,6 Гц, 2H), 1,72 (дд, J = 4,4, 1,6 Гц, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

20

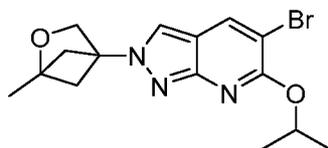
*Получение 3. 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-тиразоло[3,4-*b*]тиридин*



25 Смесь (E)-1-(6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (4,80 г, 15,7 ммоль) и трибутилфосфана (8,92 г, 44,1 ммоль, 11,0 мл) в *i*-PrOH (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

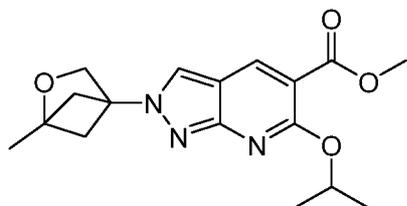
(петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,33 г, выход 30,9%) в виде желтого твердого вещества.

5 *Получение 4: 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин*



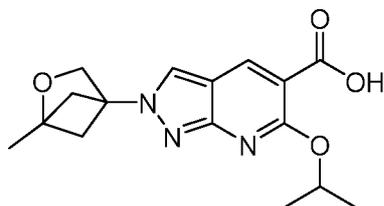
К смеси 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 3] (460 мг, 1,68 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли NBS (329 мг, 1,85 ммоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Смесь выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,50 г, выход 87,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 352,0, 15 354,1 [M+H]⁺.

Солучение 5: метил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



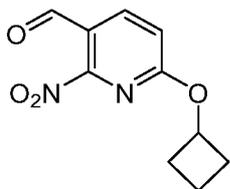
20 К смеси Pd(dppf)Cl₂ (311,6 мг, 425,8 мкмоль), TEA (1,29 г, 12,8 ммоль, 1,78 мл) в MeOH (50 мл) добавляли 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин [получение 4] (1,50 г, 4,26 ммоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм). Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали с получением неочищенного продукта, 25 который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением метил-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (1,30 г, выход 92,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,45 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 5,50-5,51 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,24-2,26 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 30 1,35 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Получение 6: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



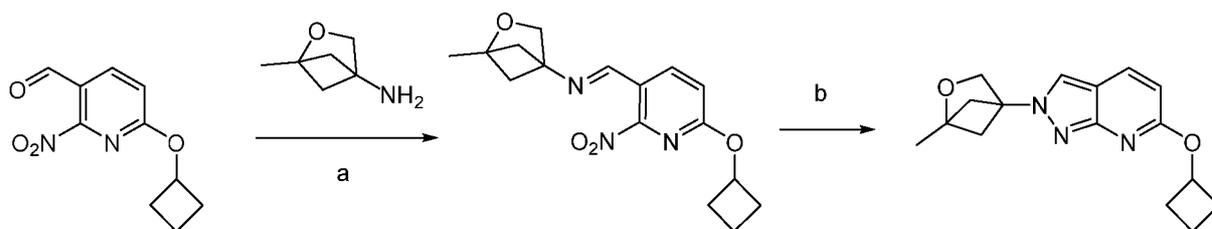
- 5 Смесь LiOH (412 мг, 9,81 ммоль) и метил-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата [получение 5] (0,390 г, 1,18 ммоль) в воде (6 мл) и MeOH (18 мл) перемешивали при 20°C в течение 6 часов в атмосфере N₂. Смесь выпаривали с получением неочищенного продукта и доводили pH до 1-2 с помощью 2 н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл).
- 10 Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (1,20 г, выход 96,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 318,2 [M + H]⁺. 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,74 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 5,32-5,42 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 2,34-2,38 (м, 2H), 2,14-2,18 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,4 Гц, 6H).
- 15

Получение 7: 6-циклобутокси-2-нитроникотинальдегид



- Указанное в заголовке соединение 6-циклобутокси-2-нитроникотинальдегид получали таким же образом, как описано в получении для 6-изопропокси-2-нитроникотинальдегида (получение 1), используя циклобутанол вместо изопропанола на стадии b. ЖХМС (ESI): 223,2 [M+H]⁺.
- 20

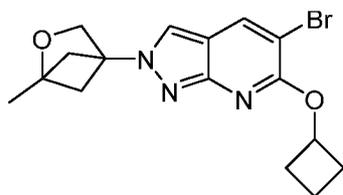
- Получение 8: 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин
- 25



Стадия а. К смеси 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амина гидрохлорида (1,52 г, 10,2 ммоль), TEA (2,62 г, 25,9 ммоль, 3,61 мл) в *i*-PrOH (20 мл) добавляли 6-циклобутокси-2-нитроникотинальдегид [получение 7] (1,15 г, 5,18 ммоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (33% EtOAc в PE) с получением (E)-1-(6-циклобутокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (1,35 г, выход 82,2%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия б. К смеси (E)-1-(6-циклобутокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (1,35 г, 4,25 ммоль) в *i*-PrOH (15 мл) добавляли трибутилфосфан (2,58 г, 12,7 ммоль, 3,19 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (0,40 г, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,84 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,58 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,40-5,48 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,56-2,59 (м, 2H), 2,29-2,33 (м, 4H), 2,12-2,24 (м, 2H), 1,67-1,88 (м, 2H), 1,59 (с, 3H).

*Получение 9: 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин*

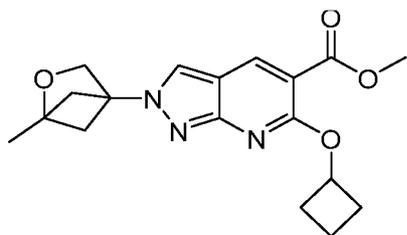


К смеси 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина [получение 8] (460 мг, 1,68 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли NBS (329 мг, 1,85 ммоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Смесь выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением

5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,50 г, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,13 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,40-5,48 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 2,56-2,67 (м, 2H), 2,25-2,35 (м, 6H), 1,69-1,93 (м, 2H), 1,60 (с, 3H).

5

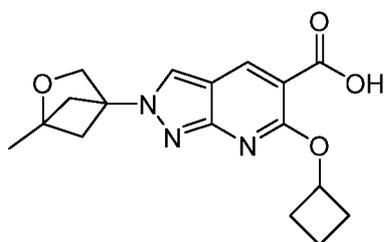
Получение 10: метил-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



К смеси Pd(dppf)Cl₂ (100,4 мг, 137,3 мкмоль), TEA (417 мг, 4,12 ммоль, 574 мкл) в MeOH (30 мл) добавляли 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин [получение 9] (500 мг, 1,37 ммоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм). Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1/2) с получением метил-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (0,41 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 344,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,53 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 5,39-5,55 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,55-2,64 (м, 2H), 2,30-2,35 (м, 4H), 2,19-2,27 (м, 2H), 1,66-1,89 (м, 2H), 1,58 (с, 3H).

20

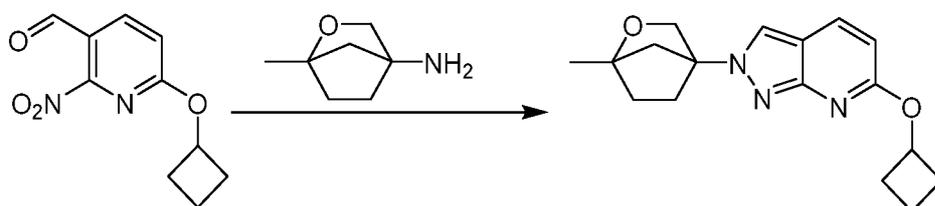
Получение 11: 6-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Смесь LiOH (122 мг, 2,91 ммоль) и метил-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата [получение 10] (0,390 г, 1,18 ммоль) в воде (4 мл) и MeOH (12 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Смесь выпаривали с получением неочищенного вещества и доводили pH до 1-2 с помощью 2 н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл).

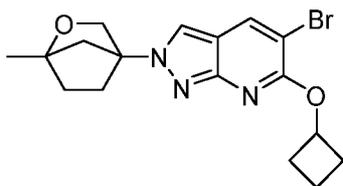
Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (280 мг, выход 73,0%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 330,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,79 (шир.с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 5,18-5,26 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,44-2,49 (м, 2H), 2,36-2,38 (м, 2H), 2,14-2,16 (м, 2H), 2,02-2,09 (м, 2H), 1,65-1,83 (м, 2H), 1,49 (с, 3H).

10 *Получение 12: 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин*



К раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амина (331 мг, 2,03 ммоль) и 6-циклобутокси-2-нитроникотинальдегида [получение 7] (300 мг, 1,35 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли TEA (137 мг, 1,35 ммоль, 188 мкл) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. К смеси, охлажденной до 25°C, добавляли $\text{P}(\text{n-Bu})_3$ (819 мг, 4,05 ммоль) частями в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (20 мл), водные слои разделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 5/1) с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (140 мг, выход 31,2%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР): 300,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

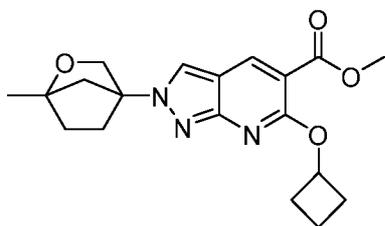
25 *Получение 13: 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин*



К раствору 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 12] (140 мг, 468 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NBS (83,2 мг, 468 мкмоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и

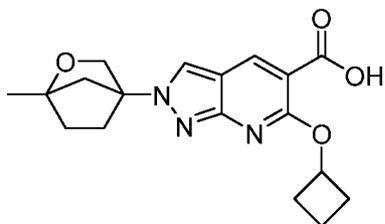
затем воду (80 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM/EtOAc = 10/1) с получением 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (100 мг, выход 50,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 379,9 [M+H]⁺.

Получение 14: метил-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



К раствору 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 13] (100 мг, 264 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (19,3 мг, 26,4 мкмоль) и TEA (267 мг, 2,64 ммоль). Реакционную систему загружали с помощью CO три раза. После этого реакционную смесь перемешивали в атмосфере 80°C и CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч. После охлаждения реакционной смеси до 20°C, смесь фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 1:1) с получением метил-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (80,0 мг, выход 76,2%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР): 358,5 [M+H]⁺.

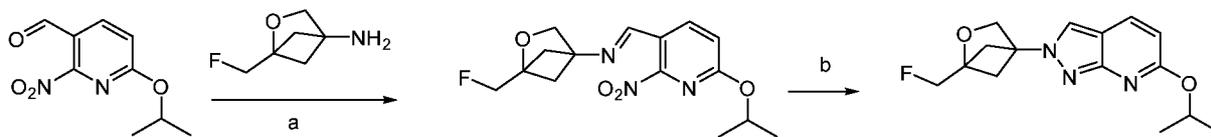
Получение 15: 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



К раствору метил-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата [получение 14] (80,0 мг, 224 мкмоль) в MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (28,2 мг, 671 мкмоль) при 25°C и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь регулировали с помощью водн. HCl до pH = 7 и концентрировали *in*

васуо с получением остатка, который лиофилизировали с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (74,0 мг, выход 86,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 344,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,50 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 5,24-5,17 (м, 1H), 4,04 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 6,0, 3,5 Гц, 1H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,34-2,28 (м, 2H), 2,25-2,17 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,39 (с, 3H).

10 *Получение 16: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-тиразоло[3,4-b]пиридин*



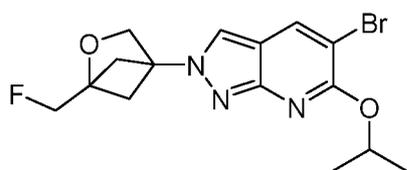
15 Стадия а. К раствору 6-изопропокси-2-нитроникотинальдегида [получение 1] (502 мг, 2,39 ммоль) в IPA (5 мл) добавляли 1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин (400 мг, 2,39 ммоль, HCl) и TEA (212 мг, 2,09 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента (20-33% EtOAc в PE) с получением (E)-N-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1-(6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ил)метанимина (570 мг, выход 22,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

20 Стадия б. К раствору (E)-N-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1-(6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ил)метанимина (570 мг, 1,75 ммоль) в IPA (7 мл) добавляли трибутилфосфан (1,06 г, 5,26 ммоль) при 25°C, реакционную систему загружали с помощью N₂ три раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (100 мл), водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 5/1 - 3/1) с получением

25 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (110 мг, выход 19,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 292,3 [M+H]⁺.

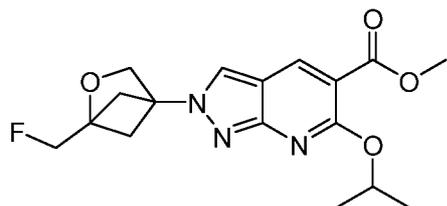
30

Получение 17: 5-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-тиразоло[3,4-b]пиридин



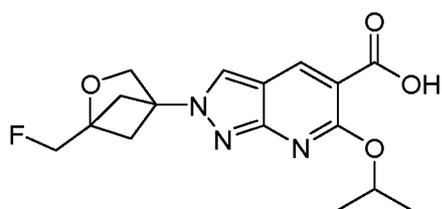
К раствору 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 16] (110 мг, 377 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли NBS (67,2 мг, 377 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Смесь разбавляли насыщенным водн. Na₂SO₃ (50мл) и ее экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM/EA = 20/1) с получением 5-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (130 мг, выход 83,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 372,1 [M+H]⁺.

Получение 18: метил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



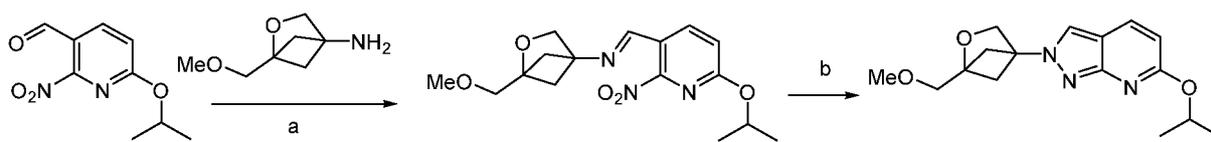
К раствору 5-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 17] (70,0 мг, 189 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли TEA (191 мг, 1,89 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (13,8 мг, 18,9 мкмоль) при 25°C в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 24 часов. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью combi-flash (PE/EA от 3/1 до 1/1) с получением метил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (60,0 мг, выход 81,7%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР): 350,1 [M+H]⁺.

Получение 19: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



К раствору метил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата [получение 18] (60,0 мг, 172 мкмоль) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляли NaOH (13,7 мг, 343 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. MeOH выпаривали в вакууме. Смесь подкисляли с помощью HCl до pH < 7 и выпаривали в вакууме с получением 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (50,0 мг, выход 78,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 336,2 [M+H]⁺.

10 *Получение 20: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин*



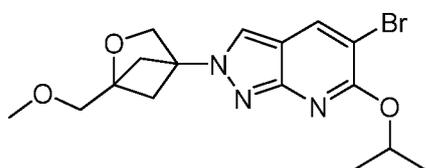
15 Стадия а. К раствору 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин гидрохлорида (200 мг, 1,11 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли 6-изопропокси-2-нитропиридин-3-илальдегид [получение 1] (200 мг, 951 мкмоль) и TEA (96,3 мг, 951 мкмоль, 133 мкл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10%–33% EtOAc в PE) с получением (E)-1-(6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (300 мг, выход 84,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (с, 1H), 8,45 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,41-5,35 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,16-2,10 (м, 2H), 1,92-1,86 (м, 2H), 1,40 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

25 Стадия b. К раствору (E)-1-(6-изопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (300 мг, 889 мкмоль) в IPA (5 мл) добавляли трибутилфосфан (540 мг, 2,67 ммоль, 666 мкл) при 20°C. Реакционную систему загружали с помощью N₂ три раза. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой сушили

30

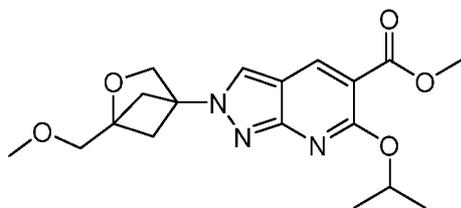
над Na_2SO_4 ; фильтровали и выпаривали в вакууме. Объединенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм, вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN в виде подвижной фазы, от 30% до 60%, время градиента (мин.): 10, скорость потока (мл/мин.): 25) с получением 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина (69,0 мг, выход 23,0%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР): 304,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,83-7,80 (м, 2H), 6,55 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,64-5,54 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,42-2,36 (м, 4H), 1,39 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).

10 *Получение 21: 5-бром-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин*



К раствору 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина [получение 20] (69,0 мг, 227 мкмоль) в MeCN (5 мл) добавляли NBS (40,5 мг, 227 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 14 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным Na_2SO_3 (15 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 ; фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM: EtOAc = 10:1) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина (50,0 мг, выход 51,7%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР): 381,9 [M+H]⁺.

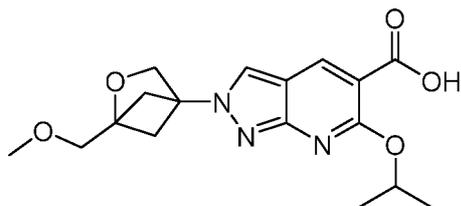
Получение 22. Метил-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат



К раствору 5-бром-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина [получение 21] (50,0 мг, 131 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,6 мг, 13 мкмоль) и TEA (132 мг, 1,31 ммоль, 182 мкл) при 20°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере монооксида углерода (50

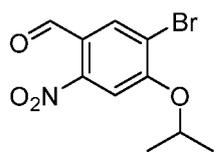
фунтов на кв. дюйм) в течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент 0-30% EtOAc в PE) с получением метил-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (47,0 мг, выход 89,5%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР): 362,3 [M+H]⁺.

Получение 23: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновая кислота



10 К раствору метил 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата [получение 22] (47,0 мг, 130 мкмоль) в MeOH (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли NaOH (10,4 мг, 260 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. MeOH выпаривали в вакууме. Смесь подкисляли водным KHSO₄ до pH < 7 и выпаривали в вакууме с получением 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (45,0 мг, выход 89,6%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 348,3 [M+H]⁺.

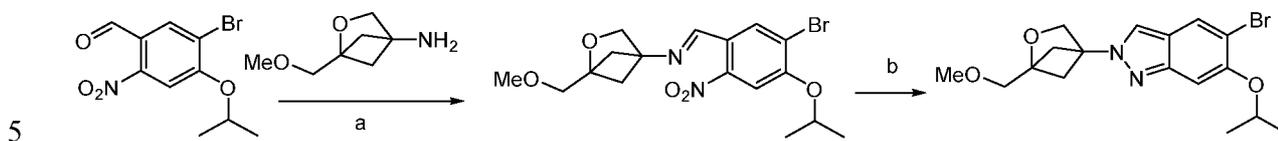
Получение 24: 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегид



20 NaH (64,4 мг, 1,61 ммоль, чистота 60%) добавляли к пропан-2-олу (15,40 г, 256,3 ммоль, 19,49 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и переносили по каплям к раствору 5-бром-4-фтор-2-нитро-бензальдегида (501 мг, 2,02 ммоль) в THF (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Воду (10 мл) добавляли и 25 реакцию смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA=20:1) с получением 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегида (120 мг, 250 мкмоль, выход 12,4%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 1,51 (д, J = 6,02 Гц, 6 H) 4,72 - 4,86 (м, 1 H) 7,53 (с, 1 H) 8,24 (с, 1 H) 10,33 30

(с, 1 H).

Получение 25: 5-бром-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол



Стадия а. К раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегида [получение 24] (400 мг, 1,39 ммоль) и 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амина (216 мг, 1,53 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли ТЕА (140 мг, 1,39 ммоль) при 25°C. Смесь нагревали до 80°C перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 20°C, и затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi Flash (PE/EtOAc = 3/1) с получением (Е)-1-(5-бром-4-изопропокси-2-нитрофенил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (440 мг, выход 76,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,70 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,78-4,68 (м, 1H), 3,86, (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,45, (с, 3H), 2,14 (дд, *J* = 4,5 Гц, 1,0 Гц, 2H), 1,9 (д, *J* = 4,5 Гц, 2H), 1,45 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H).

10

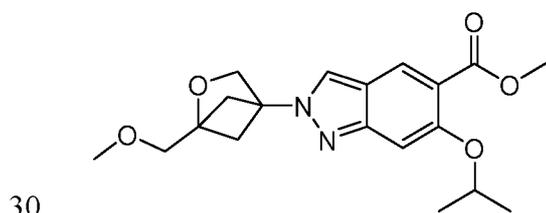
15

Стадия b. К раствору (Е)-1-(5-бром-4-изопропокси-2-нитрофенил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (440 мг, 1,07 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли P(*n*-Bu)₃ (649 мг, 3,21 ммоль) при 20°C. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (20 мл) и ее экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл x 2) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали в вакууме. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi Flash (PE: EtOAc = 10: 1 - 3: 1) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазола (210 мг, выход 51,7%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,84 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 4,63-4,54 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,38 (с, 4H), 1,42 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H).

20

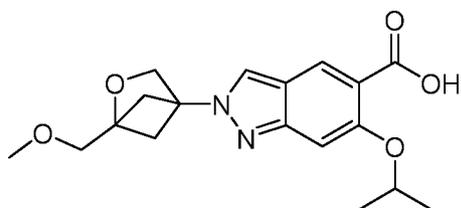
25

Получение 26: метил-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



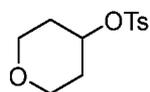
К раствору 5-бром-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола [получение 25] (210 мг, 551 мкмоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (40,3 мг, 55,1 мкмоль) и TEA (557 мг, 5,51 ммоль) при 20°C. Смесь дегазировали с помощью CO 3 раза и ее перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 30 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA=1: 1) с получением метил-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (110 мг, 305 мкмоль, выход 55,5%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,42 (с, 4H), 1,41 (т, *J* = 5,6 Гц, 6H).

Получение 27: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



К раствору метил-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата [получение 26] (40,0 мг, 111 мкмоль) в MeOH (6 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (13,9 мг, 333 мкмоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. MeOH выпаривали в вакууме. Смесь нейтрализовали с помощью конц. HCl до pH = 7 и сушили с получением 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (68,0 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР): 346,8 [M+H]⁺.

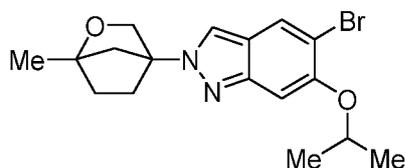
Получение 28: тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфонат



К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (5,0 г, 49,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (7,75 г, 97,92 ммоль), 4-метилбензолсульфонила хлорид (9,33 г, 49,0 ммоль) и DMAР (598,1 мг, 4,90 ммоль) и реакцию перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), слои разделяли и органическую фазу промывали водой (150 мл x 2). Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюентом (PE-EtOAc 94/6) с получением тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфоната (6,17 г, выход 44,2%) в

виде прозрачного масла. ЖХМС $m/z = 257,0 [M+H]^+$.

Получение 29: 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол

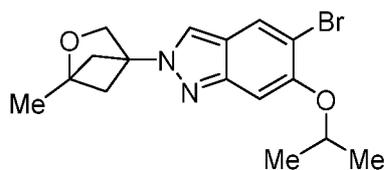


5 1-Метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амина гидрохлорид (290 мг, 1,77 ммоль) добавляли одной порцией, затем ТЕА (179,3 мг, 1,77 ммоль) к раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегида [получение 24] (510,5 мг, 1,77 ммоль) в изопропанол (6 мл), флакон герметизировали и полученный раствор желтого цвета нагревали до 80°C при перемешивании в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (1,08 г, 5,32 ммоль)

10 добавляли одной порцией. Сосуд герметизировали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (15 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане 0/100 - 50/50) с

15 получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазола (308,2 мг, выход 47,7%) в виде желтого твердого вещества.

Получение 30: 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол



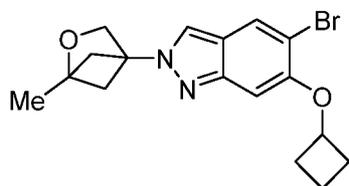
20 1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амина гидрохлорид (1,04 г, 6,94 ммоль) добавляли одной порцией, затем ТЕА (702,5 мг, 6,94 ммоль) к раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегида [получение 24] (2,0 г, 6,94 ммоль) в изопропанол (15 мл), флакон герметизировали и полученный раствор желтого цвета нагревали до 80°C при

25 перемешивании в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (4,21 г, 20,82 ммоль) добавляли одной порцией. Сосуд герметизировали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл), соевым раствором (15 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток

30 очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане 0/100 - 50/50) с

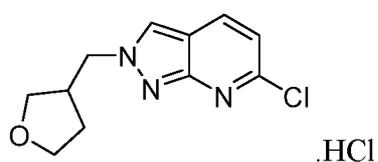
получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазола (901 мг, выход 37,0%) в виде оранжево-желтого твердого вещества.

Получение 31: 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол



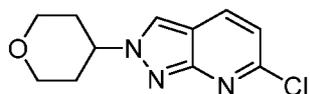
1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин гидрохлорид (99,7 мг, 0,67 ммоль) добавляли одной порцией, затем TEA (67,4 мг, 0,67 ммоль) к раствору 5-бром-4-циклобутокси-2-нитробензальдегида [получение 58] (200 мг, 0,67 ммоль) в изопропанол (4 мл), флакон герметизировали и полученный раствор желтого цвета нагревали до 80°C при перемешивании в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (404,5 мг, 2,0 ммоль) добавляли одной порцией. Сосуд герметизировали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50) с получением 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазола (216 мг, выход 89,4%) в виде оранжево-коричневого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 362,9 [M+H]^+$

Получение 32: 6-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина гидрохлорид



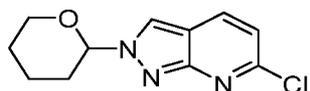
К раствору 6-хлор-2H-пиразо[3,4-b]пиридина (2,0 г, 13,02 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (8,49 г, 26,04 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метил-метансульфонат (3,05 г, 16,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 мкм, 4 мм; MeCN/H₂O + 0,05% HCl; 24-34%) с получением 6-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (240 мг, выход 7,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 238,2 [M+H]^+$

Получение 33: 6-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



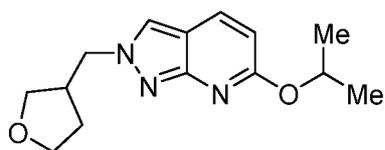
5 6-Хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали в виде
желтого твердого вещества, 900 мг, выход 89,2%, из 6-хлор-2H-пиразол[3,4-b]пиридина и
тетрагидро-2H-пиран-4-ил-4-метилбензосульфوناتа [получение 28], следуя процедуре,
аналогичной описанной в получении 32, за исключением того, что неочищенный продукт
10 очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18, 150 x 40 мм x 10 мкм,
MeCN/H₂O + 0,1% TFA; 24-44%). ЖХМС m/z = 238,0 [M+H]⁺

Получение 34: 6-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



6-Хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали в виде
15 желтого масла, 1,40 г, выход 90,1%, из 6-хлор-2H-пиразол[3,4-b]пиридина и 3,4-дигидро-
2H-пирана с последующей процедурой, описанной в получении 53. ЖХМС m/z = 237,9
[M+H]⁺

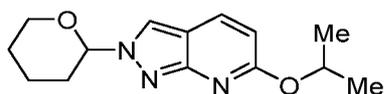
Получение 35: 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-
20 b]пиридин



К раствору 6-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина
[получение 32] (252,4 мг, 1,05 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaNH (168 мг, 4,20 ммоль,
чистота 60%) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Изопропанол (250 мг, 1,05
25 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч.
Реакционную смесь гасили водой (одна капля), затем концентрировали in vacuo. Остаток
очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в PE) с получением 6-
изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (130 мг, выход
47,4%) в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 262,0 [M+H]⁺.

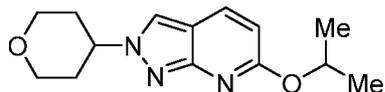
30

Получение 36: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



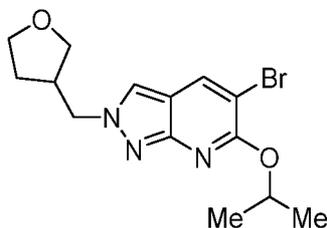
Исходя из 6-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 34] и изoproпанола указанное в заголовке соединение, 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин, получали в виде желтого масла (1,1 г, выход 68,9%) таким же образом, который описан в получении 35. ЖХМС $m/z = 262,0$ $[M+H]^+$

Получение 37: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



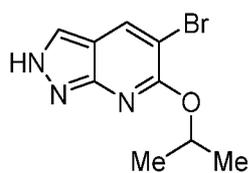
Исходя из 6-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 33] и изoproпанола указанное в заголовке соединение, 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин, (700 мг, выход 66%) получали в виде желтого твердого вещества таким же образом, который описан в получении 35. ЖХМС $m/z = 262,0$ $[M+H]^+$

Получение 38: 5-бром-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



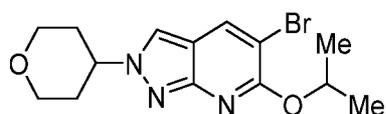
К раствору 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 35] (1,96 г, 7,5 ммоль) в AcOH (40 мл) добавляли Br₂ (1,2 г, 7,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток гасили насыщенным водн. NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Combiflash® (PE/EtOAc = 34/66) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,3 г, выход 45,9%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z = 339,9$ $[M+H]^+$

Получение 40: 5-бром-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



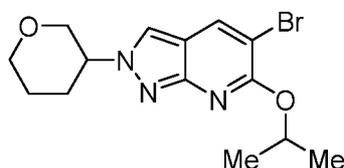
Исходя из 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 36], указанное в заголовке соединение, 5-бром-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (280 мг, выход 25,9%), получали в виде белого твердого вещества, с последующей процедурой, описанной в получении 38. ЖХМС $m/z = 257,9 [M+H]^+$

Получение 41: 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



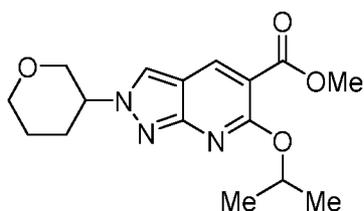
10 Исходя из 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 37], 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали в виде желтого твердого вещества с последующей процедурой, описанной в получении 38. ЖХМС $m/z = 340,0 [M+H]^+$

15 *Получение 42: 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин*



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

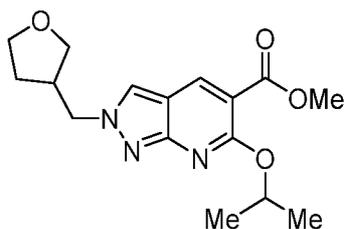
Получение 43: метил-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



К раствору 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-
 b]пиридина [получение 42] (150 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли TEA (446,2 мг,
 4,41 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (32,3 мг, 0,044 ммоль) и реакцию перемешивали при
 5 80°C в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 14 ч. Охлажденную реакцию
 концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле
 (25%-100% EtOAc в PE) с получением метил-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-
 2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (70 мг, выход 44,7%) в виде белого твердого
 вещества. ЖХМС $m/z = 320,3 [M+H]^+$

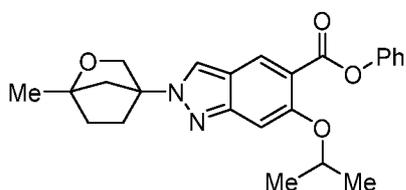
10

*Получение 44: метил-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-5-карбоксилат*



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

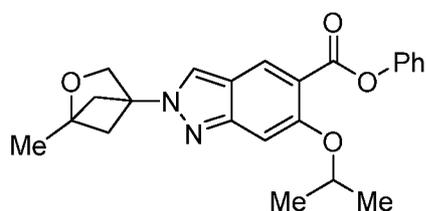
*Получение 45: фенил-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-
 индазол-5-карбоксилат*



25

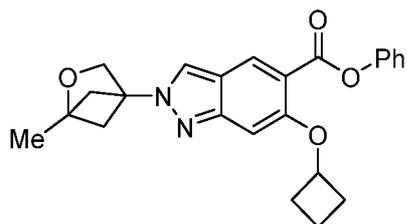
TEA (213,5 мг, 2,11 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазола [получение 29] (308,2 мг, 0,844 ммоль), Pd(OAc)₂ (18,9 мг, 0,084 ммоль), Xantphos (97,6 мг, 0,169 ммоль) и фенолформиата (257,6 мг, 2,11 ммоль) в MeCN (6 мл) при к. т. Смесь герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью системы автоматической очистки Isco® (3:1 EtOAc:EtOH в гептанах 0/100 - 50/50) с получением фенол-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (258,3 мг, выход 75,3%) в виде желтой камеди. ЖХМС m/z = 407,3 [M+H]⁺

10
Получение 46: фенол-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



TEA (650,2 мг, 6,42 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазола [получение 30] (901 мг, 2,57 ммоль), Pd(OAc)₂ (57,7 мг, 0,257 ммоль), Xantphos (297,4 мг, 0,514 ммоль) и фенолформиата (784,6 мг, 6,42 ммоль) в MeCN (9 мл) при к. т. Смесь герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали автоматической системой очистки Isco® (3:1 EtOAc:EtOH в гептанах 0/100 - 50/50) с получением фенол 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (631 мг, 62,6% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС m/z = 393,3 [M+H]⁺

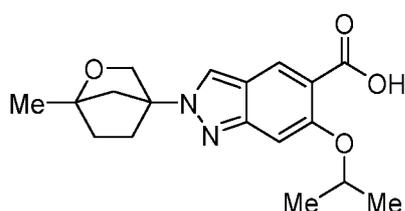
25
Получение 47: фенол-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



TEA (150,6 мг, 1,49 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазола [получение 31] (216,3 мг, 0,595 ммоль),

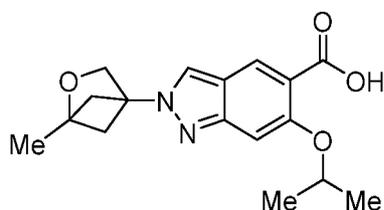
Pd(OAc)₂ (13,3 мг, 0,06 ммоль), Xantphos (68,9 мг, 0,119 ммоль) и фенолформата (181,8 мг, 1,49 ммоль) в MeCN (4 мл) при к. т. Смесь герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью системы автоматической очистки Isco® (3:1 EtOAc:EtOH в гептанах 0/100 - 50/50) с получением фенол-6-циклобутоксид-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (208 мг, выход 86,4%) в виде оранжево-желтого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 405,2 [M+H]⁺

10 *Получение 48: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота*



К раствору фенол-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата [получение 45] (258,3 мг, 0,64 ммоль) в H₂O (1 мл) и THF (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (53,3 мг, 1,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с помощью 1 М HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (233 мг, неочищенной) в виде желтой камеди, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС *m/z* = 331,1 [M+H]⁺

20 *Получение 49: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота*

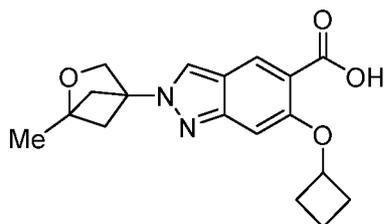


25 К раствору фенол-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата [получение 46] (631 мг, 1,61 ммоль) в H₂O (2 мл) и THF (6 мл) добавляли LiOH·H₂O (135,1 мг, 3,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с помощью 1 М HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали,

а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (765,7 мг, неочищенной) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z = 317,1 [M+H]^+$

5

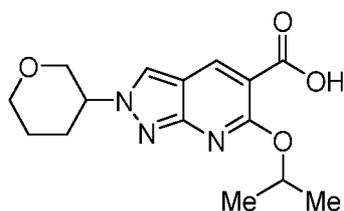
Получение 50: 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота



К раствору фенил-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата [получение 47] (208 мг, 0,514 ммоль) в H_2O (1 мл) и THF (3 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (43,2 мг, 1,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с помощью 1 M HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические вещества сушили $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (190 мг, неочищенной), которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z = 329,1 [M+H]^+$.

Получение 51: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота

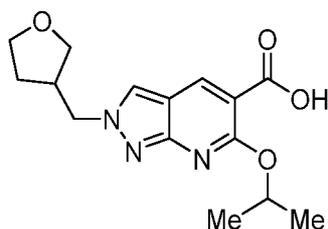
20



К раствору метил-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата [получение 43] (70 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (17,5 мг, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток подкисляли водным $KHSO_4$ до $pH < 7$ и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (65 мг, неочищенной) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 306,3 [M+H]^+$

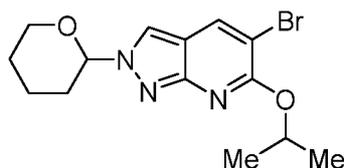
25

Получение 52: 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



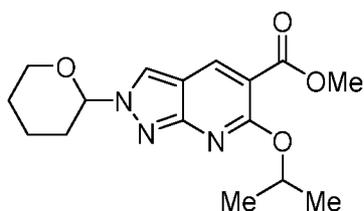
5 К раствору метил-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата [получение 44] (80 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли NaOH (20 мг, 0,50 ммоль) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением MeOH, раствор
10 нейтрализовали водным KHSO₄, затем выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (50 мг, выход 98,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,33 (д, 6H), 1,58-1,67 (м, 1H), 1,88-1,97 (м, 1H), 2,81-2,88 (м, 1H), 3,47-3,53 (м, 1H), 3,61-3,70 (м, 2H), 3,75-3,81 (м, 1H), 4,35 (д, 2H), 5,35-5,42 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,51 (с, 1H).

15
Получение 53: 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



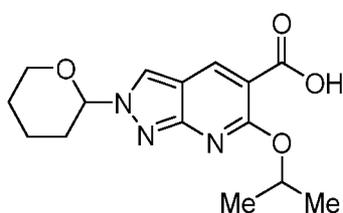
К раствору 5-бром-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 40] (281 мг, 1,1
20 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (139 мг, 1,65 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты гидрат (41,8 мг, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием хроматографии на силикагеле с элюированием PE/EtOAc (75/25) с
25 получением 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина, полученного в виде бесцветного масла (350 мг, выход 91,5%. ЖХМС *m/z* = 339,9 [M+H]⁺.

Получение 54: метил-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



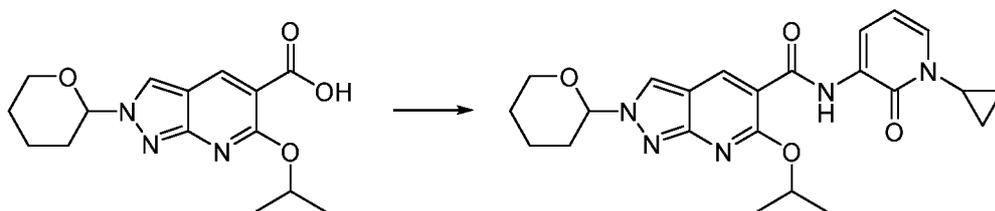
Указанное в заголовке соединение, метил-6-изопророкси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (280 мг, выход 90,4%), получали в виде белого твердого вещества из 5-бром-6-изопророкси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина [получение 53] согласно процедуре, описанной в получении 43. ЖХМС $m/z = 320,0 [M+H]^+$.

Получение 55: 6-изопророкси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



6-Изопророкси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества, 290 мг, неочищенной, из метил-6-изопророкси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата [получение 54] с последующей процедурой, описанной в получении 52. ЖХМС $m/z = 306,0 [M+H]^+$

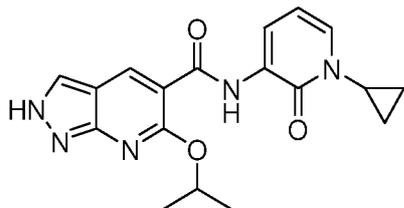
Получение 56: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



К раствору 6-изопророкси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 55] (190 мг, 622 мкмоль) в пиридине (5 мл) добавляли 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-он (120 мг, 643 мкмоль, HCl) и раствор EtOAc ТЗР® (5 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью водного NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3). Объединенные органические

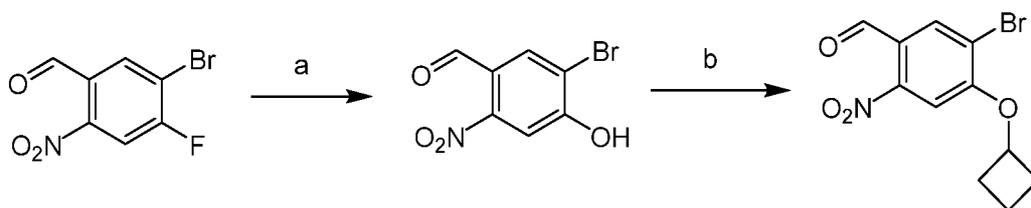
слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью combi-flash (PE:EA от 3:1 до 0:1) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (200 мг, 411 мкмоль, выход 66,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 438,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 57: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



10 К раствору N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид [получение 56] (200 мг, 457 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл) при 20°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Затем остаток разбавляли с помощью H_2O (2 мл) и нейтрализовали до $\text{pH} = 7$ насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (160 мг, 362 мкмоль, выход 79,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 354,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 *Получение 58: 5-бром-4-циклобутокси-2-нитробензальдегид*

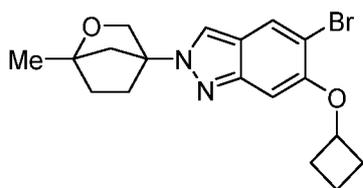


Стадия а. К раствору 5-бром-4-фтор-2-нитро-бензальдегида (10,0 г, 40,3 ммоль) в воде (20 мл) и THF (80 мл) добавляли NaOH (3,23 г, 80,6 ммоль). Смесь перемешивали при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и в нее добавляли HCl (1 M) до $\text{pH} = 5$, и ее экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл X3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 3/1) с получением 5-бром-4-гидрокси-2-нитро-бензальдегида (7,70 г, 28,2 ммоль, выход 69,9%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР:

(500 МГц, CDCl₃) δ: 10,31 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,63 (шир. с, 1H).

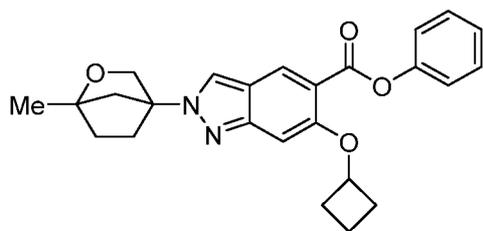
Стадия б. К раствору 5-бром-4-гидрокси-2-нитро-бензальдегида (500 мг, 2,03 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли бромциклобутан (2,74 г, 20,3 ммоль, 1,91 мл) и NaHCO₃ (683 мг, 8,13 ммоль, 316 мкл) в микроволновой печи. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь выливали на лед и экстрагировали с помощью этилацетата. Затем объединенный органический слой сушили с помощью Na₂SO₄. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от PE: EA=20:1 - 10:1) с получением 5-бром-4-(циклобутокси)-2-нитро-бензальдегида (550 мг, 1,83 ммоль, выход 90,2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,89-4,80 (м, 1H), 2,61-2,58 (м, 2H), 2,35-2,30 (м, 2H), 2,00-1,97 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H).

Получение 59: 5-бром-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)индазол



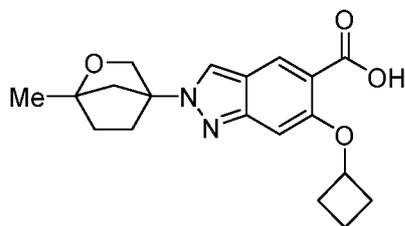
В сосуд объемом 2 драхма, оснащенный магнитной мешалкой добавляли 5-бром-4-циклобутокси-2-нитробензальдегид [получение 58] (917 мг, 3,06 ммоль) и изопропанол (10 мл). 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амин (500 мг, 3,06 ммоль, гидрохлорид) добавляли одной порцией, затем TEA (309 мг, 3,06 ммоль, 426 мкл) и полученный раствор нагревали до 80°C в герметичном флаконе объемом 2 драхма при перемешивании в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и P(n-Bu)₃ (1,85 г, 9,17 ммоль, 2,29 мл) добавляли одной порцией, затем перемешивали при 80°C в герметичном флаконе объемом 2 драхма в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (10 мл). Органические вещества промывали хлоридом аммония (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазола (1,04 г, 2,76 ммоль, выход 90,2%) в виде темно-оранжевого масла. ЖХМС m/z = 378,8 [M+H]⁺

Получение 60: фенил 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



N,N-диэтилэтанамин (697 мг, 6,89 ммоль, 960 мкл) добавляли к смеси 5-бром-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)индазола [получение 59] (1,04 г, 2,76 ммоль), диацетоксипалладия (30,9 мг, 137 мкмоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфана (159,5 мг, 275,6 мкмоль) и фенолформиата (842 мг, 6,89 ммоль, 751 мкл) в MeCN (10 мл) при к. т. Смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью системы автоматической очистки Isco (колонка с силикагелем 40 г, 0-50% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане) с получением фенол-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)индазол-5-карбоксилата (1,06 г, 2,53 ммоль, выход 91,9%) в виде оранжевого масла. ЖХМС $m/z = 418,9 [M+H]^+$

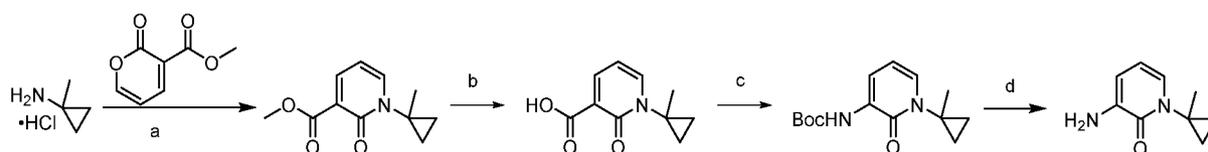
Получение 61: 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота



К раствору фенол-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)индазол-5-карбоксилата [получение 60] (1,06 г, 2,53 ммоль) в H₂O (2 мл) и THF (6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (319 мг, 7,60 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. В смесь добавляли HCl (1 M) до pH = 7 и смесь концентрировали в вакууме с получением водного слоя. Его экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (837 мг, 2,44 ммоль, выход 96,5%, неочищенное вещество) в виде темно-коричневого твердого вещества.

Использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z = 342,9 [M+H]^+$

Получение 62: 3-амино-1-(1-метилциклопропил)тиридин-2(1H)-он



Стадия а. К раствору метил-2-оксо-2Н-пиран-3-карбоксилата (1,00 г, 6,49 ммоль) и 1-метилциклопропан-1-амин гидрохлорида (768 мг, 7,14 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли TEA (1,31 г, 13,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и EDCI (1,62 г, 8,43 ммоль) и DMAP (159 мг, 1,30 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 3/1 - 0/1) с получением метил-1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (220 мг, выход 16%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) *m/z* 207,9 (M+H)⁺. ¹Н ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm = 8,14 (дд, *J* = 7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 6,21 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,05-0,95 (м, 4H).

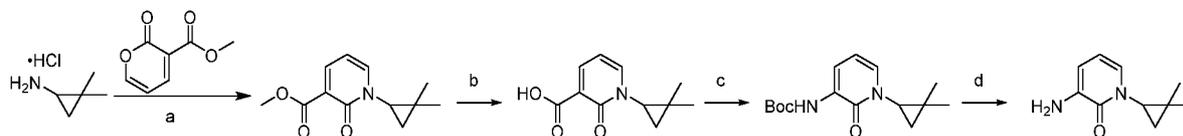
Стадия б. К раствору метил-1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (250 мг, 1,21 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (86,7 мг, 3,62 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 М водного раствора HCl до pH = 5, и его дополнительно разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (210 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm = 14,70 (brs, 1H), 8,33 (дд, *J* = 7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, *J* = 6,6, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H).

Стадия с. К раствору 1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (210 мг, 1,09 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) добавляли DPPA (449 мг, 1,63 ммоль) и TEA (220 мг, 2,17 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5%-20% PE в EtOAc) с получением трет-бутил-(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (140 мг, выход 48,7%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) *m/z* 265,0 (M+H)⁺.

Стадия d. К раствору трет-бутил-(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (50 мг, 190 мкмоль) в EtOAc (1 мл) добавляли раствор EtOAc HCl (4 М, 2,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с

получением 3-амино-1-(1-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (35 мг, выход 2,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm = 7,50-7,40 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 1H), 6,20 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,00-0,90 (м, 4H).

5 *Получение 63: 3-амино-1-(2,2-диметилциклопропил)пиридин-2(1H)-он*



Стадия а. К раствору соединения метил-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилата (500 мг, 3,24 ммоль) и соединения 2,2-диметилциклопропан-1-амина гидрохлорида (395 мг, 3,24 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли TEA (657 мг, 6,49 ммоль (0,9 мл) при 0°C. Через 30 мин. DMAP (79,2 мг, 649 мкмоль) добавляли, затем EDCI (808 мг, 4,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюирование с помощью (PE/EtOAc = 3/1 - 0/1) с получением метил-1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (220 мг, выход 30%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z 222,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm = 8,17 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,19 (т, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,15-3,10 (м, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,00-0,95 (м, 1H), 0,86 (с, 3H), 0,80-0,75 (м, 1H).

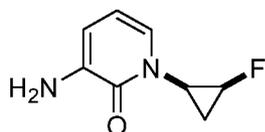
20 Стадия б. К раствору соединения метил-1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (220 мг, 994 мкмоль) в MeOH (2 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (71 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью водного раствора HCl (1 M) до pH = 5, и воду добавляли (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3) и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением соединения 1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z 207,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30 Стадия с. К раствору соединения 1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 723 мкмоль) в t-BuOH (10 мл) добавляли DPPA (298 мг, 1,09 ммоль, 0,2 мл) и TEA (219 мг, 2,17 ммоль, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюирование с помощью (PE/EtOAc = 1/0 - 3/1) с получением

соединения трет-бутил-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (70 мг, выход 35%) в виде желтого масла.

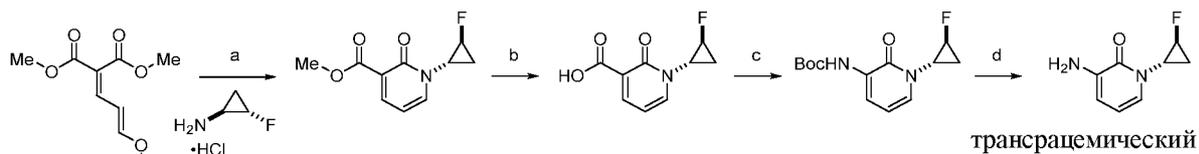
Стадия d. К соединению раствора трет-бутил-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (80 мг, 287 мкмоль) в EtOAc (1 мл) добавляли раствор EtOAc HCl (4 M, 4,00 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали *in vacuo* с получением соединения 3-амино-1-(2,2-диметилциклопропил)пиридин-2(1H)-она (60 мг, выход 97%, HCl) в виде желтого твердого вещества, которое имело достаточную чистоту для использования в следующей реакции. ЖХМС (ЭИР) m/z 178,7 (M+H)⁺. ¹НЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm = 7,20-7,10 (м, 1H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,11 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 1,00-0,95 (м, 1H), 0,85-0,80 (м, 1H), 0,71 (с, 3H).

Получение 64: цис-рацемический 3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он



15 Цис-рацемический 3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он получали из (цис)-2-фторциклопропан-1-амин таким же образом, как описано в получение 65. ЖХМС (ЭИР) m/z 165,2 (M+H)⁺.

Получение 65: транс-рацемический 3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он



20 Стадия а. Во флаконе 30 мл смесь рацемического (транс)-2-фторциклопропанамин гидрохлорида (279 мг, 2,50 ммоль), диметил-2-[(E)-3-метокси-проп-2-енилиден]пропандиоата (500 мг, 2,50 ммоль) и триэтиламина (278 мг, 2,75 ммоль, 383 мкл) в MeOH (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток разделяли между дихлорматеном и водой. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением диметил-рацемический-(E)-2-(транс)-3-((2-фторциклопропил)амино)аллилиден)малоната. Неочищенный материал растворяли в этаноле (3 мл), затем добавляли твердый KOH (263 мг, 4,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После этого полученную смесь выпаривали *in vacuo* и остаток растворяли в воде и

нейтрализовали с помощью конц. HCl. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл X3) и объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением остаточного масла. Его очищали с помощью масс-направленной ВЭЖХ с получением

5 метил-1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (257 мг, 1,22 ммоль, выход 48,6%) в виде бесцветной пленки. ЖХМС $m/z = 211,9 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,51 (дддд, $J = 11,07, 8,82, 7,22, 6,27$ Гц, 1 H) 1,69 - 1,82 (м, 1 H) 3,69 - 3,80 (м, 1 H) 3,85 (с, 3 H) 4,74 - 4,92 (м, 1 H) 6,42 (т, $J = 7,03$ Гц, 1 H) 7,79 (дд, $J = 6,78, 2,01$ Гц, 1 H) 8,21 (дд, $J = 7,28, 2,26$ Гц, 1 H).

10 Стадия b. NaOH (97,2 мг, 2,43 ммоль) добавляли к смеси метил-1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (257 мг, 1,22 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) при к. т.и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь сушили в вакууме с получением рацемической 1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде натриевой соли. Материал использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

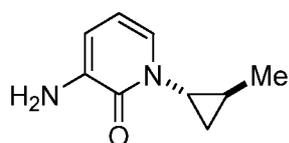
15 Стадия c. К раствору 1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (50,0 мг, 253 мкмоль) в *t*-BuOH (3 мл) добавляли DPPA (105 мг, 380 мкмоль, 82,0 мкл) и триэтиламин (51,3 мг, 507 мкмоль, 70,7 мкл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20/1 - 5/1) с получением рацемического

20 трет-бутил-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (57,8 мг, 215 мкмоль, выход 84,9%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z = 269,1 [M+H]^+$

Стадия d. К раствору рацемического трет-бутил-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (142 мг, 527 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl (4

25 M в диоксане, 659 мкл). Смесь перемешивали при 22°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли с получением гас-(транс)-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она, который использовали без дополнительной очистки.

30 *Получение 66: транс-рацемический 3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид*

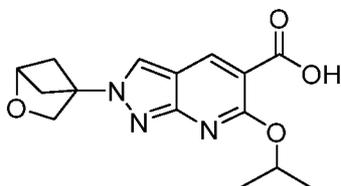


рацемический

Транс-рацемический 3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид

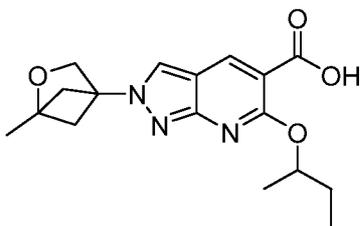
получали из транс-2-метилциклопропан-1-амин гидрохлорида таким же образом, как описано в получении 65. ЖХМС (ЭИР) m/z 169,0 (M+H)⁺.

Получение 67: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



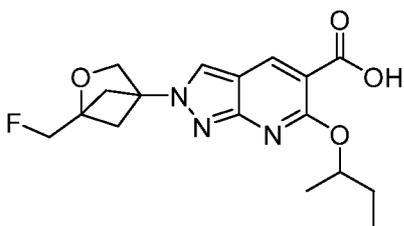
Указанное в заголовке соединение, 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, получали таким же образом, как описано в получениях 2-6, начиная с 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин вместо 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин в получении 2, ЖХМС m/z = 342,9 [M+H]⁺

Получение 68: 6-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение, 6-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, получали таким же образом, как получение, описанное для 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получения 1-6], используя бутан-2-ол вместо изопропанола на стадии b получения 1. ЖХМС m/z = 331,8 [M+H]⁺

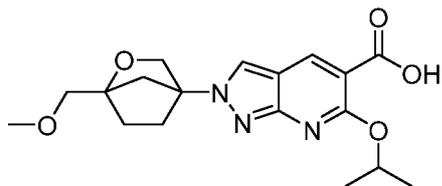
Получение 69: 6-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение, 6-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-

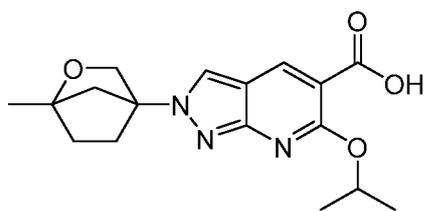
оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, получали таким же образом, что и получение, описанное для 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 16], с использованием исходного материала, полученного из бутан-2-ола, вместо изопропанола на стадии *b* получения 1. ЖХМС (ЭИР): 350,2 [M+H]⁺.

*Получение 70: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота*



10 Указанное в заголовке соединение, 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, получали в виде грязно-белого твердого вещества таким же образом, как описано в получениях 2-6, исходя из 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амина вместо 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амина. ЖХМС $m/z = 362,2$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,51 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 5,41-5,34 (м, 1H), 4,09 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,99-3,97 (м, 1H), 3,59 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,35-2,30 (м, 3H), 2,27-2,19 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

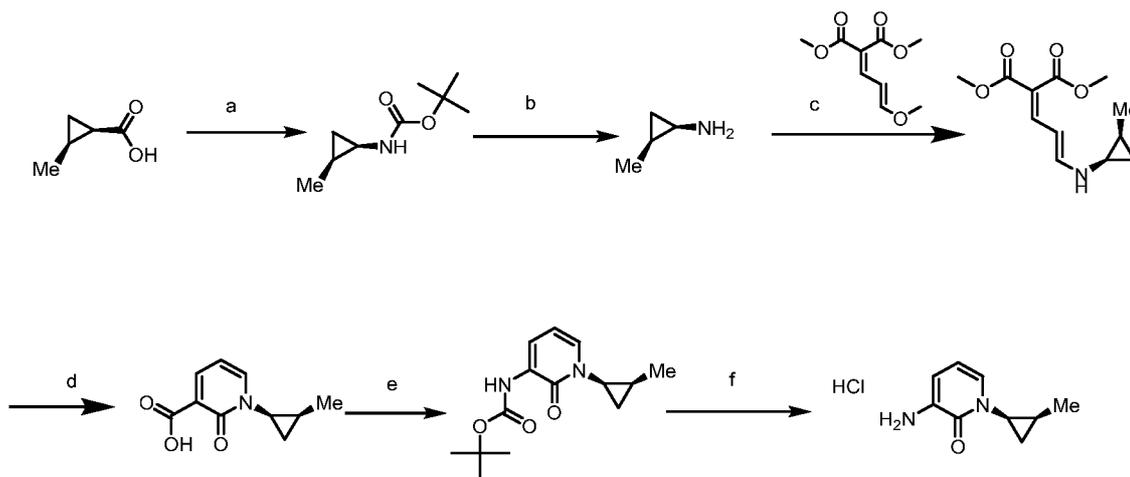
20 *Получение 71: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота*



25 Указанное в заголовке соединение, 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, получали в виде белого твердого вещества таким же образом, как описано в получениях 12-15, исходя из 6-изопропокси-2-нитроникотинальдегида [получение 1] вместо 6-циклобутокси-2-нитроникотинальдегида. ЖХМС (ЭИР): 331,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ : 8,22 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,49-5,43 (м, 1H), 4,16 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J_1 = 6,5$ Гц, $J_2 = 4,0$ Гц, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,35 (с, 2H), 2,34-2,26 (м, 1H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,40 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H).

Получение 72: 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)тиридин-2(1H)-она гидрохлорид



Стадия а. К раствору (1R,2S)-2-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (2,16 г, 21,58
 5 ммоль) в t-BuOH (20 мл) добавляли DPPA (6,53 г, 23,73 ммоль) и TEA (7,20 г, 71,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч. в атмосфере N₂. Насыщ. водн. раствор NaHCO₃ (30 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью
 10 колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 15/1 - 5/1) с получением трет-бутил-((1R,2S)-2-метилциклопропил)карбамата (2,7 г, выход 73,1%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,56 (шир. с, 1H), 2,54 (шир. с, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,06 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,97-0,82 (м, 2H), 0,10-0,02 (м, 1H).

Стадия б. К раствору трет-бутил-((1R,2S)-2-метилциклопропил)карбамата (2,7 г, 15,77
 15 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S)-2-метилциклопропан-1-амина гидрохлорида (1,1 г, выход 64,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (шир. с, 2H), 2,54-2,49 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,10-0,99 (м, 1H), 0,93-0,85
 20 (м, 1H), 0,57-0,50 (м, 1H).

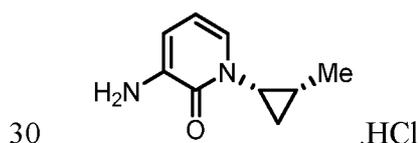
Стадия с. К раствору (1R,2S)-2-метилциклопропан-1-амина гидрохлорида (1,1 г, 10,22
 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли диметил-(E)-2-(3-метоксиаллилиден)малонат (3,07 г, 15,34 ммоль) и TEA (3,10 г, 30,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на
 25 силикагеле (PE/EtOAc = 5/1 - 1/1) с получением диметил-2-((E)-3-(((1R,2S)-2-метилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (750 мг, выход 30,7%) в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 240,0 [M+H]⁺

Стадия d. Смесь диметил-2-((E)-3-(((1R,2S)-2-метилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (750 мг, 3,13 ммоль) в EtOH (5 мл) и KOH (299 мг, 5,33 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. и 90°C в течение еще 2 ч. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (10 мл) и pH доводили до 4-5 с помощью 1 M HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3), органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (580 мг, выход 95,8%) в виде желтого твердого вещества, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 14,33 (с, 1H), 8,52 (дд, J = 7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 6,8, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 1,56-1,50 (м, 1H), 1,38-1,31 (м, 1H), 0,88 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,78-0,73 (м, 1H).

Стадия e. К смеси 1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (580 мг, 3,0 ммоль) в t-BuOH (3 мл) и TEA (455,67 мг, 4,50 ммоль) добавляли DPPA (991,41 мг, 3,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Воду (20 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 5/1 - 1/1) с получением трет-бутил-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (460 мг, выход 58,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 265,0 [M+H]⁺

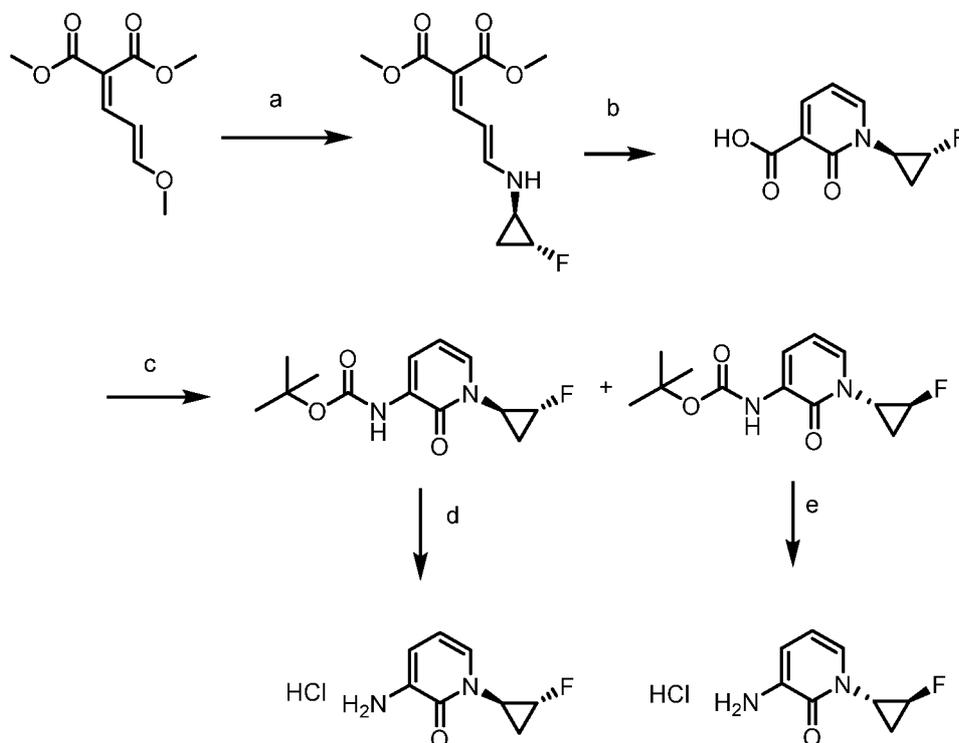
Стадия f. Смесь трет-бутил-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (600 мг, 2,27 ммоль) в диоксане (5 мл) и HCl/диоксане (4 M, 10 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (9 мл) и MeCN (3 мл), затем лиофилизировали с получением 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (416 мг, выход 91,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 165,1 [M+H]⁺

Получение 73: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



3-Амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали в виде желтого твердого вещества, из (1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты, с последующими стадиями, описанными в получении 72. ЖХМС m/z = 165,2 [M+H]⁺

Получения 74A и 75A. 3-Амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)тиридин-2(1H)-она гидрохлорид и 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)тиридин-2(1H)-она гидрохлорид



5

[произвольно заданная стереохимия]

Стадия а. К раствору диметил-(Е)-2-(3-метоксиаллилиден)малоната (4,99 г, 24,92 ммоль) в МеОН (50 мл) добавляли транс-2-фторциклопропанамин (2,78 г, 24,92 ммоль), ТЕА (5,04 г, 49,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением транс-диметил-2-((Е)-3-((2-фторциклопропил)амино)аллилиден)малоната (6,8 г, неочищенный) в виде желтого масла и его использовали непосредственно на следующей стадии.

15

Стадия b. К раствору транс-диметил-2-((Е)-3-((2-фторциклопропил)амино)аллилиден)малоната (6,7 г, 27,55 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли КОН (2,47 г, 44,07 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с использованием 1 М HCl, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением транс-1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-

20

дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4 г, неочищенной) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 197,6 [M+H]^+$

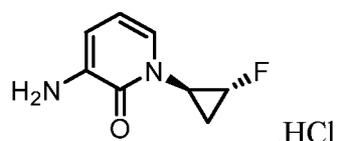
Стадия с. К раствору транс-1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4 г, 20,29 ммоль) в *t*-BuOH (100 мл) добавляли DPPA (8,37 г, 30,43 ммоль) и TEA (6,16 г, 60,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и затем воду (300 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью CombiFlash® (PE/EtOAc = 1/1) и продукт дополнительно очищали с помощью СЖХ (колонка: ChiralPak AD-3, 150×4,6 мм вн. д., 3 мкм, подвижная фаза: А: CO₂ В:этанол (0,05% DEA), градиент: от 5% до 40% В за 4,5 мин., скорость потока: 2,5 мл/мин. темп. колонки: 40°C) с получением трет-бутил-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (560 мг, выход 9,8%, произвольно заданная стереохимия). RT = 2,555 мин. ЖХМС $m/z = 268,1 [M+H]^+$

15 и трет-бутил-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (560 мг, выход 9,8%) в виде коричневого твердого вещества. RT = 2,842 мин. ЖХМС $m/z = 268,1 [M+H]^+$

Стадия d. трет-Бутил-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамат (560 мг, 2,09 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (30 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (произвольно заданная стереохимия), (400 мг, выход 93,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 168,9 [M+H]^+$

Стадия e. трет-Бутил-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамат (560 мг, 2,09 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (30 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (400 мг, выход 93,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 168,9 [M+H]^+$

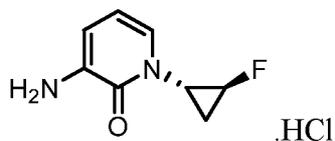
30 *Получение 74B: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид*



3-Амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из (1R,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты с последующими стадиями,

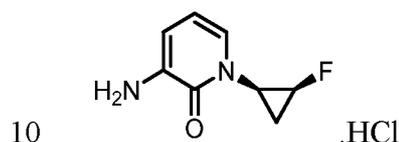
описанными в получении 72.

Получение 75B: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)тиридин-2(1H)-она гидрохлорид



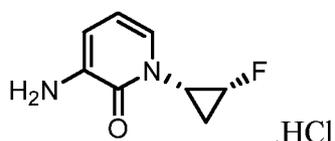
- 5 3-Амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из (1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты с последующими стадиями, описанными в получении 72.

Получение 76: 3-амино-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)тиридин-2(1H)-она гидрохлорид



10 3-Амино-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из (1R,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты с последующими стадиями, описанными в получении 72.

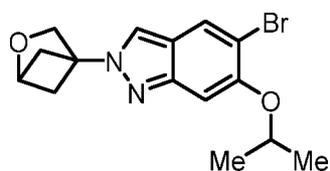
- 15 *Получение 77: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)тиридин-2(1H)-она гидрохлорид*



3-Амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из (1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты с последующими стадиями, описанными в получении 72.

20

Получение 78: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-5-бром-6-изопропокси-2H-индазол

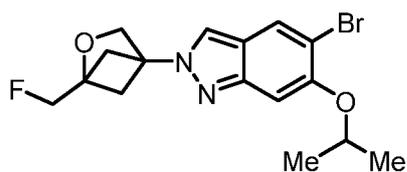


- 25 Часть 1. К раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегида (получение 24, 500 мг, 1,74 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин (353 мг, 2,60 ммоль) и TEA (176 мг, 1,74 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали in vacuo с получением остатка, который очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 5/1) с получением (E)-N-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1-(5-бром-4-

изопропокси-2-нитрофенил)метанимина в виде желтого масла (620 мг, 87%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,72 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 2H), 1,47 (д, 6H).

5 Часть 2. К раствору (E)-N-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1-(5-бром-4-изопропокси-2-нитрофенил)метанимина (часть 1, 620 мг, 1,68 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли P(n-Bu)₃ (1,02 г, 5,04 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и H₂O (80 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x 50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью
10 Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 3/1) с получением 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-5-бром-6-изопропокси-2H-индазола в виде желтого твердого вещества (500 мг, 79%). ЖХМС m/z = 337,1 [M+H]⁺.

15 *Получение 79: 5-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол*

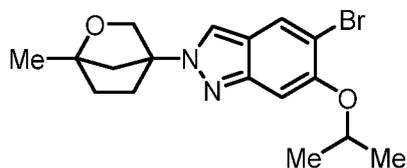


Часть 1. К раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегида (получение 24, 2 г, 6,94 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли 1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин (1,09 г, 8,33 ммоль) и TEA (702 мг, 6,94 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч.
20 Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 5/1) с получением (E)-1-(5-бром-4-изопропокси-2-нитрофенил)-N-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина в виде желтого масла (2,5 мг, 80%). ЖХМС m/z = 402,6 [M+H]⁺.

Часть 2. К раствору (E)-1-(5-бром-4-изопропокси-2-нитрофенил)-N-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (часть 1, 2,5 мг, 6,23 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли P(n-Bu)₃ (3,78 г, 18,7 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и H₂O (80 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x 50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo* с получением остатка, который очищали с
30 помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 3/1) с получением 5-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазола в виде желтого твердого вещества (2 мг, 78%). ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,87 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,78 (д, J = 47,2 Гц, 2H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 2,49-2,44 (м, 4H), 1,44 (д, J =

6,4 Гц, 6H).

Получение 80: 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол

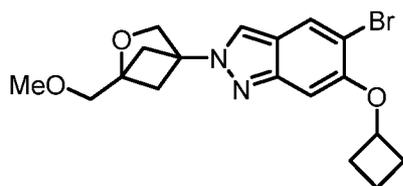


5

К раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитробензальдегида (получение 24, 1 г, 3,47 ммоль, 1,0 экв.) в IPA (20 мл) добавляли 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амин (441 мг, 3,47 ммоль) и ТЕА (351 мг, 3,47 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и P(nBu)₃ (2,11 г, 10,41 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (100 мл), водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2x 100 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 5/1) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазола в виде желтого масла (700 мг, 49%). ЖХМС $m/z = 366,8 [M+H]^+$.

10
15

Получение 81: 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол



20

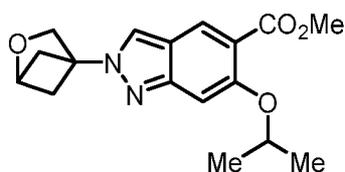
Часть 1. 1-(Метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин (286 мг, 2,00 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-4-циклобутокси-2-нитробензальдегида (получение 58, 600 мг, 2,00 ммоль) в IPA (20 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (10 мл). Органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1 - 3:1) с получением (E)-1-(5-бром-4-циклобутокси-2-нитрофенил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина в виде желтого масла (360 мг, 42%), которое непосредственно использовали в части 2.

25
30

Часть 2. К раствору (E)-1-(5-бром-4-циклобутокси-2-нитрофенил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (360 мг, 0,8465 ммоль) в IPA (20 мл) добавляли $P(nBu)_3$ (514 мг, 2,54 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (10 мл).

5 Органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA=10:1 - 3:1) с получением 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазола в виде желтого твердого вещества (300 мг, 82%). 1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,86 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,78-4,63 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,56-2,54 (м, 2H), 2,41-2,38 (м, 4H), 2,28-2,27 (м, 2H), 1,93-1,91 (м, 1H), 1,76-1,73 (м, 1H).

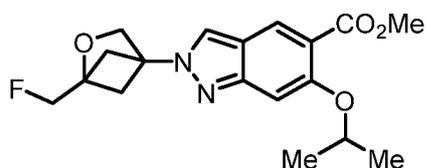
Получение 82: метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксилат



РВг: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-5-бром-6-изопропокси-2H-индазол (получение 78); $Pd(tBu_3P)_2$

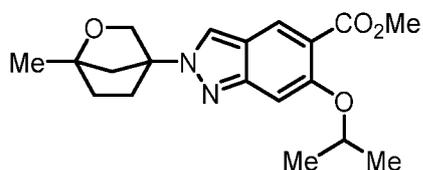
К раствору 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-5-бром-6-изопропокси-2H-индазола (получение 78, 240 мг, 0,712 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли $Pd(t-Bu_3P)_2$ (36,4 мг, 0,072 ммоль) и TEA (720 мг, 7,12 ммоль). Реакционную систему продували с помощью CO (3х) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере 80°C и CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксилата в виде желтого масла (170 мг, 68%). 1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,12 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,43-2,40 (м, 2H), 1,42 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Получение 83: метил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксилат



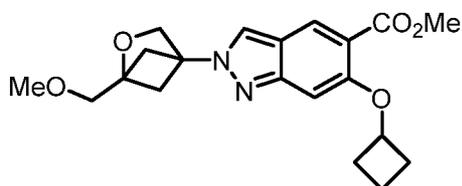
К раствору 5-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазола (получение 79, 2 г, 5,42 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (396 мг, 0,542 ммоль) и ТЕА (5,48 г, 54,2 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью СО (3х),
 5 реакцию смесь перемешивали в атмосфере 80°C и СО (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 48 ч. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксилата в виде желтого масла (1,5 г, 76%). ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H),
 10 7,05 (с, 1H), 4,79-4,69 (м, 2H), 4,65-4,59 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,52-2,49 (м, 2H), 2,46-2,43 (м, 2H), 1,42 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Получение 84: метил-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



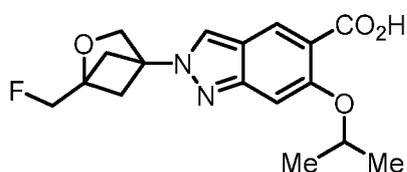
15 К раствору 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазола (получение 80, 700 мг, 1,92 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли ТЕА (1,94 г, 19,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (140 мг, 0,192 ммоль). Реакционную систему продували с помощью СО (3х) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере 80°C и СО (50 фунтов/кв. дюйм)
 20 в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (550 мг, 75%). ЖХМС m/z = 345,2 [M+H]⁺.

25 *Получение 85: метил-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат*



К раствору 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (получение 81, 300 мг, 0,763 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли TEA (772 мг, 7,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (112 мг, 0,153 ммоль). Смесь дегазировали с помощью СО (3х) и затем перемешивали при 80°С в атмосфере СО (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 48 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью Combi Flash (PE/EA = 1/1) с получением метил-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (250 мг, 88%). ЖХМС *m/z* = 373,1 [M+H]⁺.

10 *Получение 86: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоновая кислота*



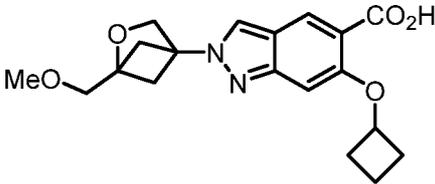
К раствору метил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксилата (получение 83, 1,5 г, 4,31 ммоль) в H₂O (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли LiOH (542 мг, 12,9 ммоль) и смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч. Смесь доводили с помощью 1 н. HCl до pH = 7 и концентрировали *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (1,96 г, неочищенное). ЖХМС *m/z* = 335,1 [M+H]⁺.

20

Получения 87-88

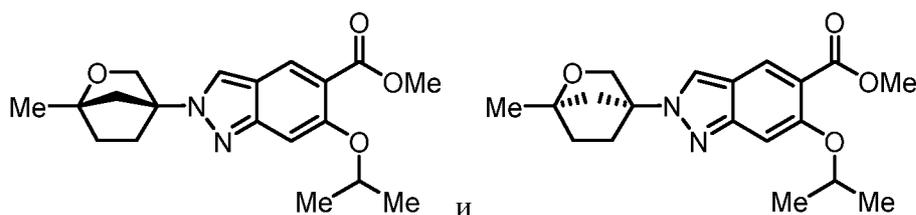
Указанные в заголовке соединения получали из соответствующего сложного эфира (RCO₂Me) с использованием способа, аналогичного способу, описанному для получения 86.

Номер получения	Название/структура/RCO ₂ Me/Данные
87	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоновая кислота</p> <p>RCO₂Me: метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксилат (получение 82)</p>

	Коричневое твердое вещество (210 мг, неочищенное); ЖХМС $m/z = 303,2$ $[M+H]^+$.
88	<p>6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота</p>  <p>RCO₂Me: метил-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат (получение 85)</p> <p>Желтое твердое вещество (300 мг, 99%); ЖХМС $m/z = 359,1$ $[M+H]^+$.</p>

Получение 89 и 90: метил-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат и метил-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат

5



*произвольно заданная стереохимия

Метил-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат (100 мг, 0,2904 ммоль) очищали с помощью препаративной СЖХ (Diacel Chiralpak AY-H, 250 x 30 мм, 5 мм); 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂ с получением указанных в заголовке соединений.

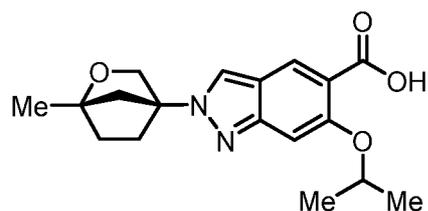
*Пик 1, получение 89, метил-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат или метил-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат (белое твердое вещество, 50 мг, 50 %). ЖХМС $m/z = 345,1$ $[M+H]^+$.

*Пик 2, получение 90, метил-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат или метил-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат (белое твердое вещество, 50 мг, 50 %). ЖХМС $m/z = 345,1$ $[M+H]^+$.

20

Получение 91: 6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-

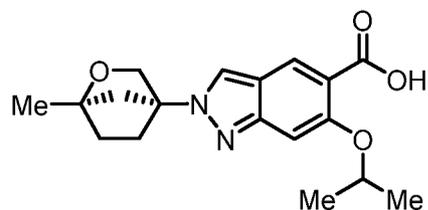
индазол-5-карбоновая кислота



Произвольно заданная стереохимия

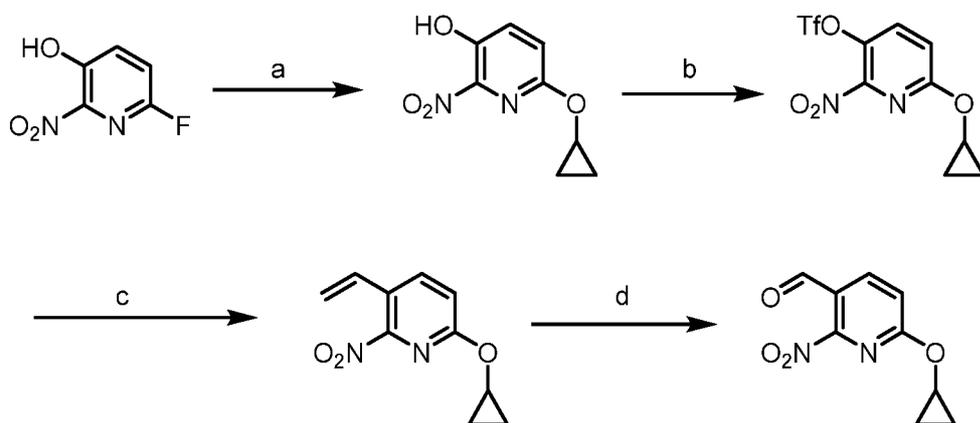
- 5 NaOH (17,4 мг, 0,435 ммоль) добавляли к раствору метил-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (пик 1, получение 89, 50 мг, 0,145 ммоль) в H₂O (2 мл) и MeOH (2 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 3 добавлением 1 М HCl (водн.). Смесь лиофилизировали с получением 6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (50 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 331,0 [M+H]^+$.
- 10

- Получение 92: 6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота*
- 15



- Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (50 мг, 94%), используя способ, подобный описанному для получения 91, из метил-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (пик 2, получение 90). ЖХМС $m/z = 331,0 [M+H]^+$.
- 20

Получение 93: 6-циклопропокси-2-нитроникотинальдегид



Стадия а. К раствору циклопропанола (16,16 г, 278,33 ммоль) в THF (200 мл) добавляли NaH (5,57 г, 139,16 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. 6-Фтор-2-нитропиридин-3-ол (11 г, 69,58 ммоль, 1,0 экв.) добавляли и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и доводили с помощью 1 н. HCl до pH = 5 и экстрагировали с помощью EtOAc (3x 200 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (200 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1) с получением 6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ола в виде желтого твердого вещества (2,1 г, 15,4%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 10,17 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 0,86-0,83 (м, 2H), 0,79-0,75 (м, 2H).

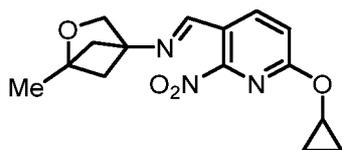
Стадия b. К раствору 6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ола (часть а, 2,3 г, 11,73 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли TEA (2,37 г, 23,45 ммоль) и Tf₂O (3,97 г, 14,07 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (2x 200 мл) и объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью combi-Flash (PE/EtOAc = 20/1) с получением 6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ила трифторметансульфоната в виде желтого масла (3,5 г, 91%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,35 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 0,86-0,82 (м, 2H), 0,81-0,77 (м, 2H).

Стадия с. К раствору 6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил-трифторметансульфоната (часть b, 3,5 г, 10,66 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (6 мл) добавляли K₂CO₃ (2,95 г, 21,33 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (780,26 мг, 1,07 ммоль) в атмосфере N₂ и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и воду (200 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x 100 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1) с получением 6-циклопропокси-2-нитро-3-винилпиридина в виде желтого масла (1,6 г, 65,5%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,96 (д, J

= 8,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 17,0 Гц, 11,0 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 5,48 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 0,87-0,82 (м, 2H), 0,81-0,78 (м, 2H).

Стадия d. К раствору 6-циклопропокси-2-нитро-3-винилпиридина (часть с, 1,6 г, 7,76 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (6 мл) добавляли K_2OsO_4 (143 мг, 0,388 ммоль) и $NaIO_4$ (3,32 г, 0,388 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и затем воду (50 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x 20 мл) и объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc= 1/0 - 20/1) с получением 6-циклопропокси-2-нитроникотинальдегида в виде серого масла (800 мг, 44,6%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 10,22 (с, 1H), 8,32 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,49-4,45 (м, 1H), 0,93-0,88 (м, 2H), 0,87-0,83 (м, 2H).

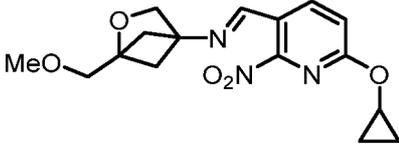
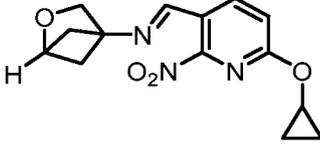
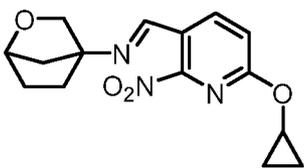
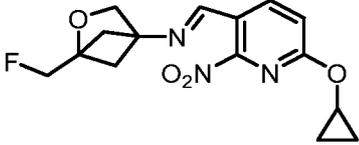
Получение 94: (E)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин

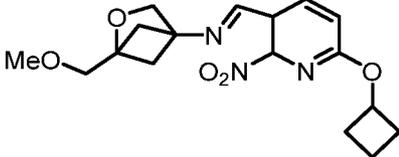


К раствору 6-циклопропокси-2-нитроникотинальдегида (получение 93, 500 мг, 2,40 ммоль) в ПРА (30 мл) добавляли 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин (431,24 мг, 2,88 ммоль) и TEA (243 мг, 2,40 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc= 10/1 - 5/1) с получением (E)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина в виде желтого масла (700 мг, 96%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,54 (с, 1H), 8,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 2,06-2,04 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 0,88-0,86 (м, 2H), 0,86-0,82 (м, 2H).

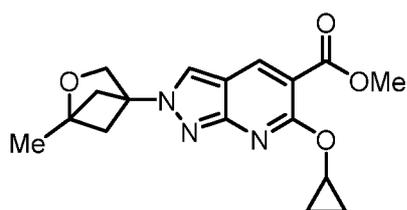
Получение 95-98
Указанные в заголовке соединения получали из 6-циклопропокси-2-нитроникотинальдегида (получение 93) или 6-циклобутокси-2-нитроникотинальдегида (получение 7) и соответствующего амина (RNH_2), используя способ, подобный описанному для получения 94.

Номер получения	Название/структура/ RNH_2 /Данные
95	(E)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-(метоксиметил)-

	<p>2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин</p>  <p>RNH₂: 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,57 (с, 1H), 8,53 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,4 Гц, 1), 4,44-4,38 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,15-2,13 (м, 2H), 1,93-1,90 (м, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H), 0,86-0,82 (м, 2H).</p>
96	<p>(E)-N-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)метанимин</p>  <p>RNH₂: 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: = 8,57 (с, 1H), 8,52 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,42-4,39 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,12-2,08 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 0,89-0,87 (м, 2H), 0,86-0,82 (м, 2H).</p>
97	<p>(E)-N-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)метанимин</p>  <p>RNH₂: 2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,59 (с, 1H), 8,52 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,48-4,46 (м, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,97-1,94 (м, 2H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,78 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 0,92-0,85 (м, 4H).</p>
98	<p>(E)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин</p>  <p>RNH₂: 1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин</p>

	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,58 (с, 1H), 8,52 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 2H), 4,45-4,35 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 0,90-0,70 (м, 4H).
99	(E)-1-(6-циклобутокси-2-нитро-2,3-дигидропиридин-3-ил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин  RNH_2 : 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин Желтое масло (1,5 г, 86%); ЖХМС $m/z = 348,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 100: метил-6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



5
Часть а). К раствору (E)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимина (получение 94, 700 мг, 2,31 ммоль) в IPA (30 мл) добавляли $\text{P}(\text{Cu})_3$ (1,94 г, 6,92 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл), водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2x 50 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 10/1 - 5/1) с получением 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина в виде желтого масла (430 мг, 68,7%).

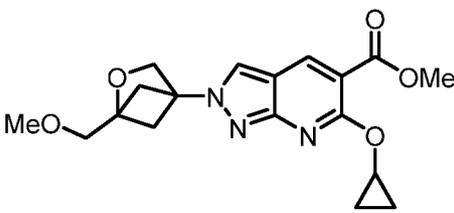
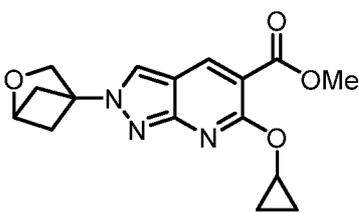
15
Часть б). К раствору 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (часть а, 430 мг, 1,58 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NBS (226 мг, 1,27 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и воду (80 мл) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали

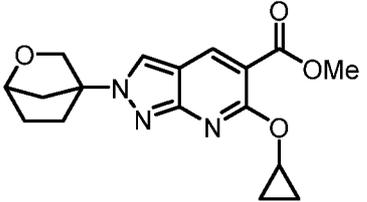
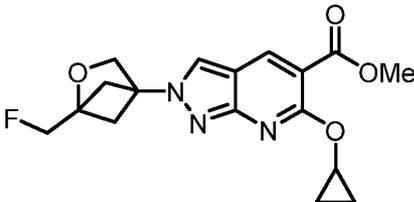
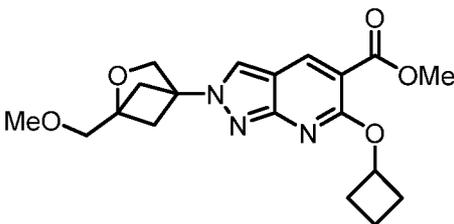
с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 3/1) с получением 5-бром-6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина в виде желтого твердого вещества (300 мг, 48%).

Часть с). К раствору 5-бром-6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (часть b, 300 мг, 0,857 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (62,68 мг, 0,086 ммоль) и TEA (867 мг, 8,57 ммоль). Реакционную систему загружали с помощью CO три раза и затем перемешивали в атмосфере 80°C и CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью Combi-Flash (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил-6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата в виде желтого масла (210 мг, 70,7%). ЖХМС *m/z* = 330,1 [M+H]⁺.

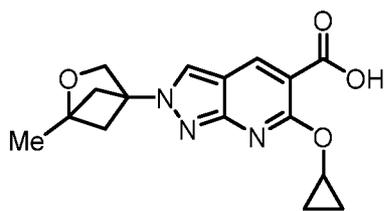
Получение 101-104

15 Указанные в заголовке соединения получали из соответствующего нитропиридина (RNO₂), используя подобную 3-этапную процедуру, как описано для получения 100.

Номер получения	Название/структура/RNO ₂ /Данные
101	<p>метил-6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат</p>  <p>RNO₂: (E)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин (получение 95)</p> <p>Белое твердое вещество (120 мг, 96%); ЖХМС <i>m/z</i> = 360,1 [M+H]⁺.</p>
102	<p>метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат</p> 

	<p>RNO₂: (E)-N-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)метанимин (получение 96)</p> <p>Желтое масло (110 мг, 65%); ЖХМС m/z = 316,1 [M+H]⁺.</p>
103	<p>метил-2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат</p>  <p>RNO₂: (E)-N-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)метанимин (получение 97)</p> <p>Желтое масло (350 мг, 98%); ЖХМС m/z = 330,1 [M+H]⁺.</p>
104	<p>метил-6-циклопропокси-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат</p>  <p>RNO₂: (E)-1-(6-циклопропокси-2-нитропиридин-3-ил)-N-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин (получение 98)</p> <p>Желтое твердое вещество (120 мг, 82%); ЖХМС m/z = 348,1 [M+H]⁺.</p>
105	<p>метил-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат</p>  <p>RNO₂: (E)-1-(6-циклобутокси-2-нитро-2,3-дигидропиридин-3-ил)-N-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанимин (получение 99)</p> <p>Желтое масло (70 мг, 27%); ЖХМС m/z = 374,0 [M+H]⁺.</p>

Получение 106: 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



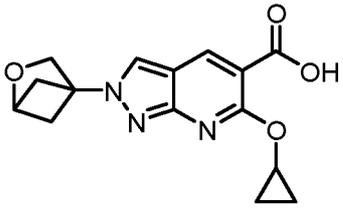
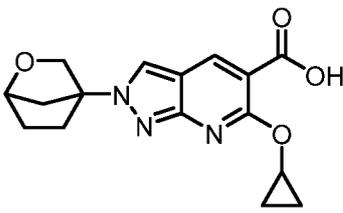
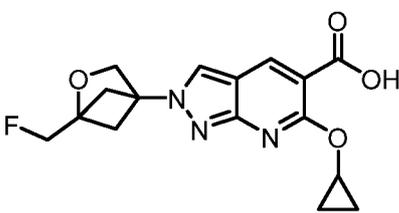
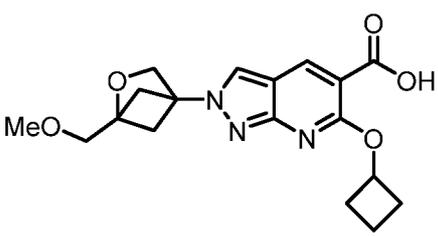
5 К раствору метил-6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (получение 100, 200 мг, 0,607 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (76,45 мг, 1,82 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь доводили с помощью водн. HCl (1 моль/л) до pH = 7 и концентрировали in vacuo с получением остатка, который лиофилизировали с получением 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (190 мг, 99%). ЖХМС m/z = 316,0 [M+H]⁺.

10

Получение 107-110

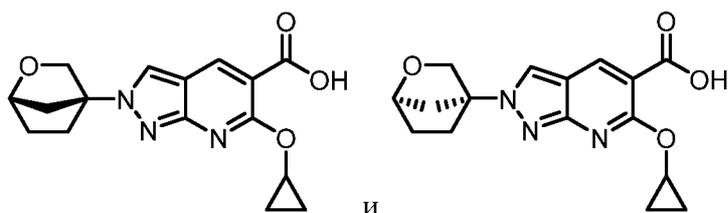
Указанные в заголовке соединения получали из соответствующего метилового эфира (RCO₂Me) с использованием способа, аналогичного способу, описанному для получения 106.

Номер получения	Название/структура/RCO ₂ Me/Данные
107	<p>6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота</p> <p>RCO₂Me: метил-6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (получение 101)</p> <p>Белое твердое вещество (120 мг, 96%); ЖХМС m/z = 346,1 [M+H]⁺.</p>
108	2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота

	 <p>RCO₂Me: метил-2-(2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат (получение 102)</p> <p>Белое твердое вещество (100 мг, 95%); ЖХМС m/z = 302,1 [M+H]⁺.</p>
109	<p>2-(2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновая кислота</p>  <p>RCO₂Me: метил-2-(2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат (получение 103)</p> <p>Белое твердое вещество (330 мг, 98%); ЖХМС m/z = 316,1 [M+H]⁺.</p>
110	<p>6-циклопропокси-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновая кислота</p>  <p>RCO₂Me: метил-6-циклопропокси-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат (получение 104)</p> <p>Белое твердое вещество (110 мг, 95%); ЖХМС m/z = 334,1 [M+H]⁺.</p>
111	<p>6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновая кислота</p>  <p>RCO₂Me: метил-6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-</p>

	оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (получение 105) Белое твердое вещество (110 мг, 95%); ЖХМС m/z = 334,1 [M+H] ⁺ .
--	--

Получение 112 и 113: 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота и 2-((1R,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



*произвольно заданная стереохимия

2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту (получение 109, 330 мг, 1,05 ммоль) дополнительно очищали с помощью препаративной СЖХ (Cellulose-2, 100 x 4,6 мм, 3 мм, 50% EtOH (0,05% DEA) в СО₂) с получением указанных в заголовке соединений.

*Пик 1, получение 112 (белое твердое вещество; 120 мг, 36%): 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота; ЖХМС m/z = 316,1 [M+H]⁺.

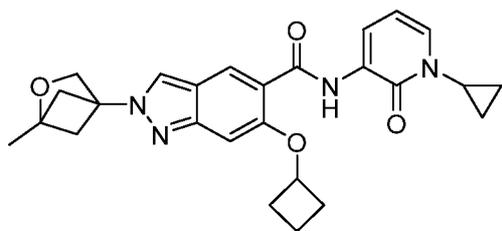
*Пик 2, получение 113 (белое твердое вещество; 110 мг, 33%): 2-((1R,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота; ЖХМС m/z = 316,1 [M+H]⁺.

Следующие ниже примеры были очищены с использованием следующего метода препаративной ВЭЖХ, если не указано иное. Препаративная ВЭЖХ-А: Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 мм, 4 мм; 49-69% MeCN/H₂O (0,05%(NH₄HCO₃)-ACN); препаративная ВЭЖХ-В: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм, 5 мкм; 42-72% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃): препаративная ВЭЖХ-С - Waters Sunfire OBD 100 x 50 мм, 5 мм; 5-75% MeCN/H₂O (+ 0,1% TFA).

ПРИМЕРЫ

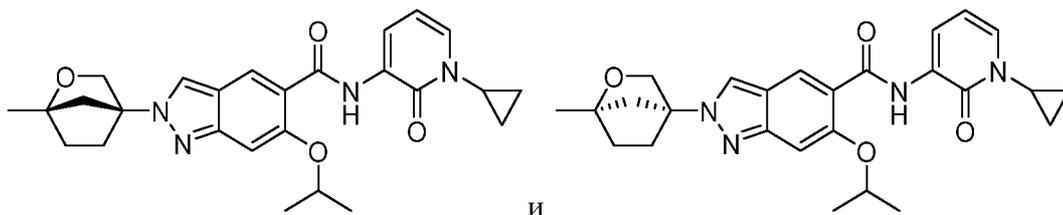
25

Пример 1. 6-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



К раствору 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты [получение 50] (50,0 мг, 152 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1Н)-она (91,5 мг, 609 мкмоль) в пиридине (2 мл) добавляли ТЗР (2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ до pH = 7, и эту смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18, 150 x 25 мм x 5 мкм, вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN в виде подвижной фазы, от 27% до 57%, время градиента = 10 минут, скорость потока (мл/мин.): 25) с получением 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (18,0 мг, выход 25,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 461,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 10,95 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,65-8,61 (м, 1H), 8,05(с, 1H), 7,04-7,01 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 4,93-4,87 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,48-3,42 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 4H), 2,37-2,31 (м, 4H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,84-1,76(м, 1H), 1,60(с, 3H), 1,19-1,14 (м, 2H), 0,95-0,90 (м, 2H).

Примеры 2 и 3. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



[абсолютная произвольно заданная стереохимия]

К раствору 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1Н)-она (81,8 мг, 545 мкмоль) в пиридине (3,00 мл) добавляли 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-

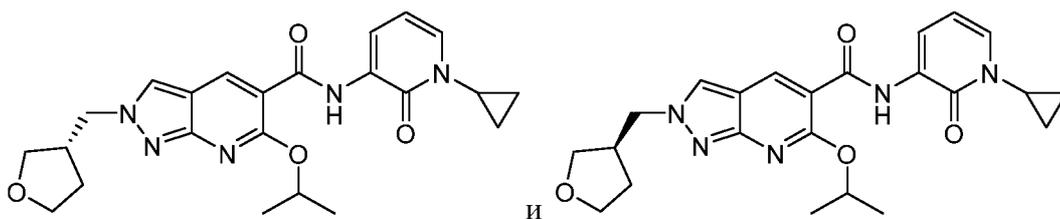
индазол-5-карбоновую кислоту [получение 48] (90,0 мг, 272 мкмоль) и ТЗР (3,00 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью водн. NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄; фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью combi-flash (PE/EA от 1/1 до 0/1) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (100 мг, выход 71,4%) в виде белого твердого вещества. Раствор этого рацемического соединения (120,0 мг, 259,4 мкмоль) очищали с помощью препаративной СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: от 60% до 60% 0,1% NH₃H₂O МЕОН; скорость потока (мл/мин.): 80) с получением пика 1, пример 2, N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (46,3 мг), и пика 2, пример 3, N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (43,3 мг), оба в виде белого твердого вещества.

Пример 2. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (46,3 мг, 100% э. и.) ЖХМС: $m/z = 463,4 [M+H]^+$. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,89 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,62 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,02 (дд, $J = 6,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J = 14,4, 7,2$ Гц, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,23 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,34-2,28 (м, 2H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,63 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,19-1,13 (м, 2H), 0,94-0,89 (м, 2H).

Пример 3. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (43,3 мг, 100% э. и.) ЖХМС: $m/z = 463,3 [M+H]^+$. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,89 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,62 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,02 (дд, $J = 6,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J = 14,4, 7,2$ Гц, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,23 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 1H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,36-2,28 (м, 2H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,63 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,19-1,13 (м, 2H), 0,94-0,89 (м, 2H).

Примеры 4 и 5. (S)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-

карбоксамид

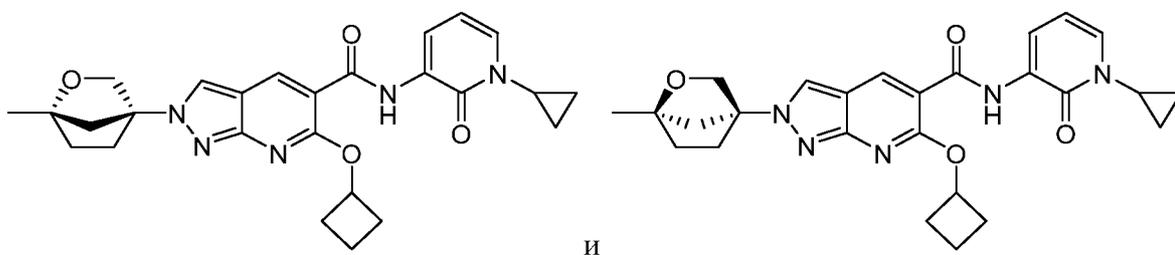


[абсолютная произвольно заданная стереохимия]

- 5 К раствору 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 52] (80,0 мг, 262 мкмоль) в пиридине (3,00 мл) добавляли 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-он (78,7 мг, 524 мкмоль) и ТЗР (3,00 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью водн.
- 10 NaHCO_3 (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: от 29% до 59% воды (10 mM NH_4HCO_3)-ACN, время градиента (10 мин.)) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-
- 15 изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (80,0 мг, выход 62,8%) в виде белого твердого вещества. Раствор рацемического образца (80,0 мг, 183 мкмоль) очищали с помощью препаративной СЖХ (колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4 (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: от 45% до 45% 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; скорость потока (мл/мин.): 60) с получением пика 1, пример 4: (S)-
- 20 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (28,9 мг, 66,1 мкмоль) и пика 2, пример 5: (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (26,9 мг, 61,5 мкмоль), оба в виде белых твердых веществ.
- 25 Пример 4. (S)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (28,9 мг, >99% э. и.) ЖХМС: $m/z = 438,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 10,98 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,03 (дд, $J = 6,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J = 14,4, 7,2$ Гц, 1H), 5,93-5,86 (м, 1H), 4,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,64
- 30 (дд, $J = 9,2, 4,8$ Гц, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 1H), 1,64 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,20-1,14 (м, 2H), 0,95-0,89 (м, 2H).
- Пример 5. (R)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-

((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (26,9 мг, >99% э. и.) ЖХМС: $m/z = 438,3 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,98 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,03 (дд, $J = 6,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J = 14,4, 7,2$ Гц, 1H), 5,93-5,86 (м, 1H), 4,34 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,64 (дд, $J = 8,8, 4,4$ Гц, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 1H), 1,64 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,20-1,14 (м, 2H), 0,95-0,90 (м, 2H).

Примеры 6 и 7. 6-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



[абсолютная произвольно заданная стереохимия]

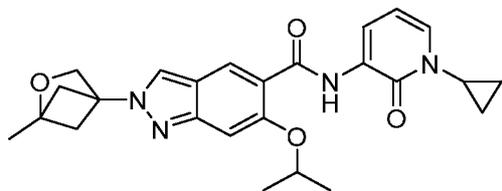
К раствору 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 15] (37,0 мг, 108 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-он (31,2 мг, 167 мкмоль) и ТЗР (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь доводили с помощью $NaHCO_3$ до pH = 7 и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 1/2) с получением 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (40,0 мг, выход 78,1%) в виде белого твердого вещества. Рацемический образец (40,0 мг, 84,1 мкмоль) дополнительно очищали с помощью СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3, 50 x 4,6 мм вн. д., 3 мкм, подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% DEA), изократический режим: 40% В, скорость потока: 4 мл/мин., темп. колонки: 35°C, АВРР: 1500 фунтов/кв. дюйм) с получением пика 1, пример 6: 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (12,6 мг, выход 31,5%) и пика 2, пример 7: 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (21,3 мг, выход 53,2%), обоих в виде грязно-белых твердых веществ.

Пример 6. 6-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (12,6 мг, >99% э. и.) ЖХМС: $m/z = 476,2$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ ppm 9,00 (с, 1H), 8,60 (дд, *J* = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,34 (дд, *J* = 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,38 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 5,61-5,54 (м, 1H), 4,19 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J* = 6,0, 3,5 Гц, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 4H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,39 (с, 2H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 3H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,20-1,16 (м, 2H), 1,00-0,96 (м, 2H).

Пример 7. 6-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (21,3 мг, >99% э. и.) ЖХМС: $m/z = 476,2$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ ppm 9,00 (с, 1H), 8,60 (дд, *J* = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,34 (дд, *J* = 6,8, 1,6 Гц, 1H), 6,38 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,61-5,53 (м, 1H), 4,18 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,09 (дд, *J* = 6,4, 3,6 Гц, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 4H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 3H), 1,87-1,74 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,21-1,15 (м, 2H), 1,00-0,94 (м, 2H).

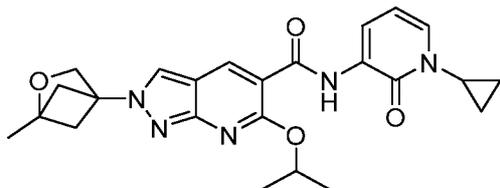
Пример 8. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



К раствору 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-она (28,5 мг, 189 мкмоль) в пиридине (2 мл) добавляли 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновую кислоту [получение 49] (30,0 мг, 94,8 мкмоль) и ТЗР (2 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 14 часов. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью водного раствора NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄; фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм, вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN в виде подвижной фазы, подвижная фаза, от 34% до 64%, время градиента (мин.): 10, скорость потока (мл/мин.): 25) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид

(18,1 мг, выход 42,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 449,0 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 10,87 (шир.с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,62 (дд, $J_1 = 7,5$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (дд, $J_1 = 7,0$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, 1H), 6,23-6,19 (м, 1H), 4,88-4,82 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,37-2,31 (м, 4H), 1,62 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,60 (с, 3H), 1,18-1,13 (м, 2H), 0,93-0,89 (м, 2H).

Пример 9. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



10 К раствору 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 6] (20 мг, 0,063 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-она (14 мг, 0,094 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР (1 мл, 50% в EtOAc). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным водн. $NaHCO_3$ (30 мл) и ее экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3).

15 Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; условие: вода (10 мм NH_4HCO_3)-ACN; начало В: 42; конец В: 72; время градиента (мин.): 10; 100% В, время удерживания (мин.): 2; скорость потока (мл /мин.): 25) с

20 получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (17,2 мг, выход 60,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 472,0 [M+Na]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 10,97 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,58 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,00-5,90 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,50-3,40

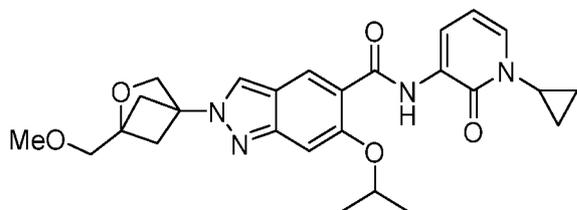
25 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 4H), 1,64 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1,58 (с, 3H), 1,20-1,10 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 2H).

Пример 10. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

30

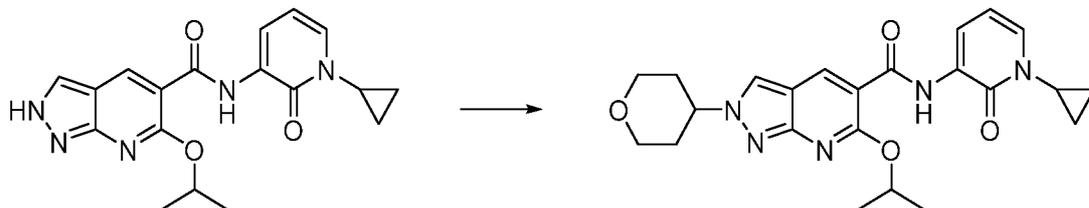
над Na_2SO_4 ; фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм, вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN в виде подвижной фазы, от 31% до 61%, время градиента (мин.): 10, скорость потока (мл/мин.): 25) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида (23,5 мг, выход 85,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 480,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ : 10,97 (шир.с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (дд, $J_1 = 7,5$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,04 (дд, $J_1 = 7,5$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,94-5,88 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,49-3,45 (м, 4H), 2,46-2,41 (м, 4H), 1,64 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,20-1,15 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 2H).

Пример 12. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида



К раствору 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты [получение 27] (50,0 мг, 144 мкмоль) в пиридине (1,5 мл) добавляли 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-он (22,0 мг, 146 мкмоль) и ТЗР (1,5 мл) при 20°C . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью водного NaHCO_3 (10 мл) до $\text{pH} = 7$, экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 . Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; условие: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN; начало В: 42; конец В: 72; время градиента (мин.): 10; 100% В время удерживания (мин.): 2; скорость потока (мл/мин.): 25) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (26,0 мг, выход 18,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 479,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 10,85 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,60 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,00 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,46-3,41 (м, 4H), 2,40-2,30 (м, 4H), 1,60 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,90-0,80 (м, 2H).

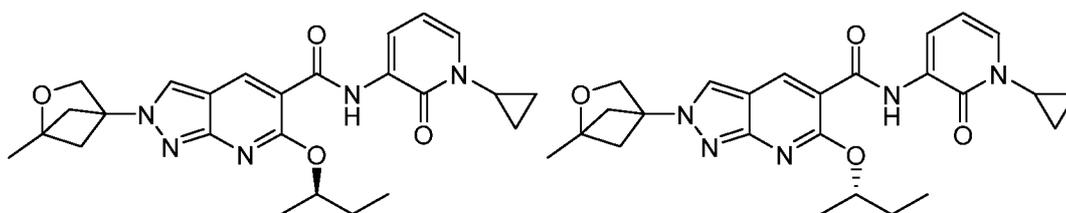
Пример 13. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



5 К раствору N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид [получение 57] (80,0 мг, 226 мкмоль) в DMF (3,00 мл) добавляли K_2CO_3 (93,8 мг, 679 мкмоль) и 4-бромтетрагидро-2H-пиран (56,0 мг, 339 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной

10 ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: от 39% до 69% воды (10 mM NH_4HCO_3)-ACN, время градиента (10 мин.)) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (13,0 мг, выход 12,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 438,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 10,99 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,59 (дд, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,03 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,94-5,87 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,50-3,43 (м, 1H), 2,37-2,25 (м, 4H), 1,64 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,20-1,14 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H).

20 **Примеры 14 и 15. (R)-6-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид**



25

[абсолютная произвольно заданная стереохимия]

К раствору 6-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 68] (50,0 мг, 151 мкмоль) в

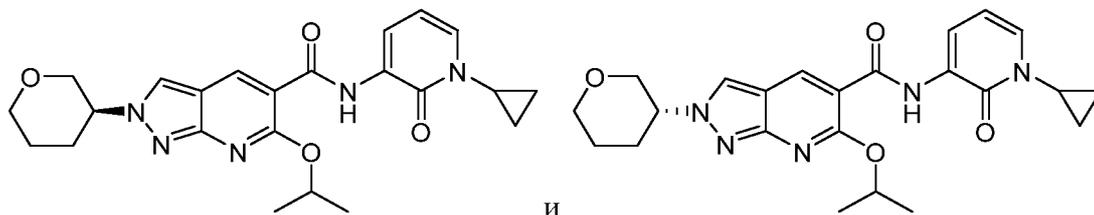
пиридине (1 мл) добавляли 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-он (30,0 мг, 161 мкмоль) и ТЗР (1 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь доводили с помощью водн. NaHCO₃ до pH = 7 и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 1/1) с получением 6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида (30,0 мг, выход 42,9%) в виде белого твердого вещества. Рацемический образец (30,0 мг, 64,7 мкмоль) дополнительно очищали с помощью СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3, 150x4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: СО₂ В: этанол (0,05% DEA), градиент: от 5% до 40% В за 5 мин. и удерживание 40% в течение 2,5 мин., затем 5% В в течение 2,5 мин., скорость потока: 2,5 мл/мин., темп. колонки: 35°C, АВРР: 1500 фунтов/кв. дюйм) с получением пика 1, пример 14: (R)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида (10,1 мг, выход 32,5%) и пика 2, пример 15: (S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида (11,2 мг, выход 36,0%) в виде белого твердого вещества.

Пример 14. (R)-6-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (10,1 мг, 98% э. и.) ЖХМС: m/z = 464,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 9,02 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,37 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,69-5,61 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,45-2,39 (м, 2H), 2,31-2,26 (м, 2H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,59 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,20-1,16 (м, 2H), 1,03 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,99-0,94 (м, 2H).

Пример 15. (S)-6-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (10,1 мг, 99% э. и.) ЖХМС: m/z = 464,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 9,02 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,37 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,69-5,61 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,43-2,39 (м, 2H), 2,30-2,25 (м, 2H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,59 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,20-1,16 (м, 2H), 1,03 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,99-0,95 (м, 2H).

Примеры 16 и 17. (S)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-

карбоксамид и (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



и

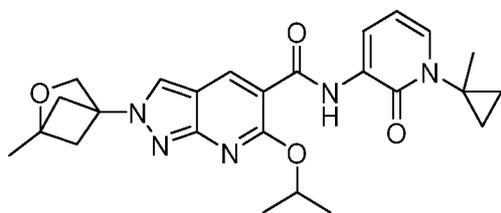
5 [абсолютная произвольно заданная стереохимия]

К раствору 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 51] (80,0 мг, 0,262 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-она (59,0 мг, 0,393 ммоль) в пиридине (4,00 мл) добавляли ТЗР 10 (4,00 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл) и регулировали водным NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex 15 Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: от 49% до 69% воды (0,05% (NH₄HCO₃)-ACN) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (80,0 мг, 0,183 ммоль, выход 69,8%) в виде белого твердого вещества. Рацемическую смесь (80,0 мг, 0,183 ммоль) очищали с помощью СЖХ (колонка: Phenomenex -Cellulose-2 (250 мм *30 мм, 5 20 мкм); подвижная фаза: А: СО₂ В: изопропанол (0,05% DEA); изократический режим: 60% В; скорость потока: 2,8 мл/мин.; темп. колонки: 35°C; обратное давление: 1500 фунтов/кв. дюйм) с получением пика 1, пример 16: (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (22,3 мг, выход 27,9%) и пика 2, пример 17: (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2- 25 дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (22,6 мг, выход 28,3%), обоих в виде белого твердого вещества. Пример 16. (S)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (22,3 мг, 100% э. и.) ЖХМС: m/z = 438,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 9,00 (с, 1 H), 8,60 30 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 7,34 (д, J = 7,0 Гц, 1 H), 6,43-6,33 (м, 1 H), 5,81 (ln, J = 12,5, 6,0 Гц, 1 H), 4,61 (с, 1 H), 4,17 (дд, J = 11,0, 4,0 Гц, 1 H), 4,00-3,84 (м, 2 H), 3,70-3,56 (м, 1 H), 3,50-3,40 (м, 1 H), 2,42-2,38 (м, 2 H), 1,91-1,74 (м, 2 H), 1,63 (д, J = 6,5 Гц, 6 H), 1,21-

1,16 (м, 2 Н), 1,00-0,95 (м, 2 Н).

Пример 17. (R)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (22,3 мг, 96% э. и.)
ЖХМС: $m/z = 438,3 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 8,99 (с, 1 Н), 8,59 (дд, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1 Н), 8,51 (с, 1 Н), 7,33 (дд, $J = 7,0, 1,5$ Гц, 1 Н), 6,37 (т, $J = 7,5$ Гц, 1 Н), 5,95-5,76 (м, 1 Н), 4,61 (с, 1 Н), 4,16 (дд, $J = 11,5, 4,0$ Гц, 1 Н), 3,98-3,83 (м, 2 Н), 3,73-3,56 (м, 1 Н), 3,47-3,43 (м, 1 Н), 2,36-2,24 (м, 2 Н), 1,89 -1,77 (м, 2 Н), 1,62 (д, $J = 6,5$ Гц, 6 Н), 1,18 (к, $J = 7,0$ Гц, 2 Н), 1,00-0,95 (м, 2 Н).

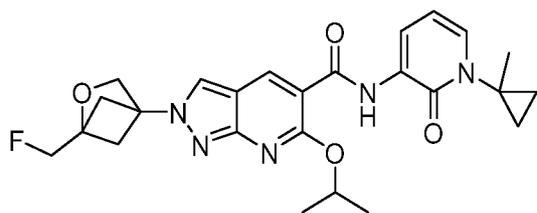
10 **Пример 18. 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид**



К раствору 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 6] (30,0 мг, 0,0945 ммоль) и 3-амино-1-(1-метилциклопропил)пиридин-2(1Н)-она [получение 62] (45,1 мг, 0,189 ммоль) в пиридине (1,00 мл) добавляли ТЗР (1,00 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл) и регулировали водным $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (20 мл x 3).
20 Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: от 49% до 69% воды (0,05% HCl)- ACN) с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (37,3 мг, 0,0773 ммоль, выход 80,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 464,3 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 8,98 (с, 1 Н), 8,54 (дд, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1 Н), 8,49 (с, 1 Н), 7,42 (дд, $J = 7,0, 1,5$ Гц, 1 Н), 6,37 (т, $J = 7,0$ Гц, 1 Н), 5,78 (дт, $J = 12,5, 6,0$ Гц, 1 Н), 4,17 (с, 2 Н), 2,41 (д, $J = 4,5$ Гц, 2 Н), 2,28 (дд, $J = 4,50, 1,5$ Гц, 2 Н), 1,63 (д, $J = 6,0$ Гц, 6 Н), 1,55 (д, $J = 4,0$ Гц, 6 Н), 1,15-1,10 (м, 2 Н), 1,07-
30 1,05 (м, 2 Н).

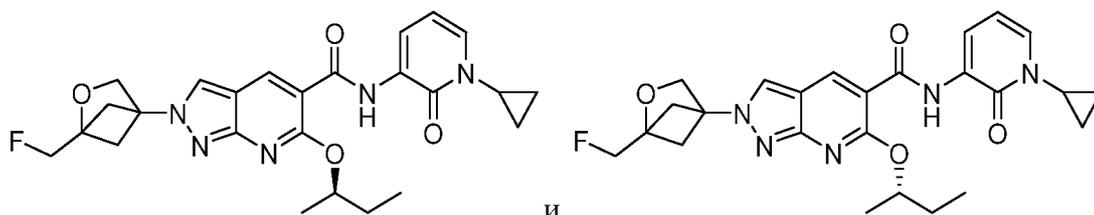
Пример 19. 2-(1-(Фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-(1-

метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



К раствору 3-амино-1-(1-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 62] (30,0 мг, 149 мкмоль, HCl) и 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 19] (50,1 мг, 149 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР (1 мл, 50% в EtOAc). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ (30 мл) и ее экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; условие: вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN; начало В: 42; конец В: 72; время градиента (мин.): 10; 100% В время удерживания (мин.): 2; скорость потока (мл/мин.): 25) с получением 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (15,9 мг, выход 22,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 482,1 [M+H]^+$. ¹НЯМР: (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 10,91 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,52 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,15 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,21 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,90-5,80 (м, 1H), 4,74 (д, $J = 47,0$ Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 2,60-2,55 (м, 2H), 2,50-2,45 (м, 2H), 1,63 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,56 (с, 3H), 1,20-1,10 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 2H).

Примеры 20 и 21. (R)-6-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



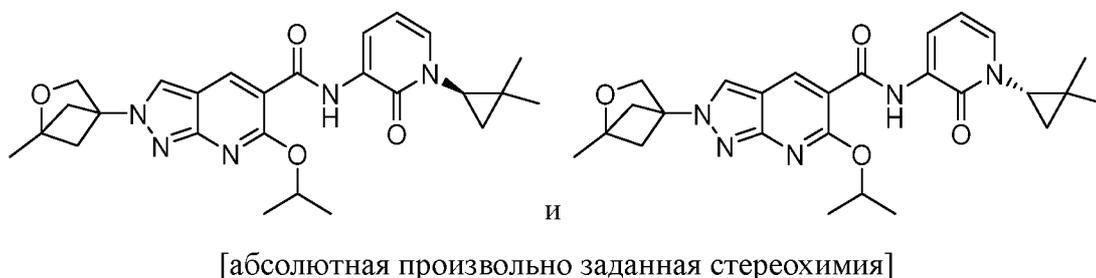
[абсолютная произвольно заданная стереохимия]

К раствору 6-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 69] 70,0 мг, 200 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1Н)-она (45,1 мг, 300 мкмоль) в пиридине (2 мл) добавляли ТЗР (2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением 6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (75,0 мг, выход 77,7%) в виде коричневого твердого вещества. Рацемический образец (75,0 мг, 156 мкмоль) очищали с помощью СФХ (колонка: Chiralpak AD-3 50; 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO₂ В: этанол (0,05% DEA); градиент: 5% - 40% В за 2 мин. и удерживание 40% в течение 1,2 мин., затем 5% В за 0,8 мин.; скорость потока: 4 мл/мин.; темп. колонки: 35°C; АВРР: 1500 фунтов/кв. дюйм) с получением пика 1, пример 20: (R)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (36,1 мг, выход 48,1%) и пика 2, пример 21: (S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (37,9 мг, выход 50,5%), обоих в виде коричневого твердого вещества.

Пример 20. (R)-6-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (36,1 мг, 100% э. и.) ЖХМС: $m/z = 482,3$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 10,97 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,60-8,57 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,79-5,74 (м, 1H), 4,74 (д, $J = 47,5$ Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,50-3,44 (м, 1H), 2,53-2,45 (м, 4H), 2,21-1,89 (м, 2H), 1,60 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,20-1,15 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 3H), 0,94-0,90 (м, 2H).

Пример 21. (S)-6-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (37,9 мг, 100% э. и.) ЖХМС: $m/z = 482,3$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 10,97 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,23-6,20 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 4,74 (д, $J = 47,5$ Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,50-3,44 (м, 1H), 2,53-2,45 (м, 4H), 2,21-1,87 (м, 2H), 1,60 (д, $J = 8,0$ Гц, 3H), 1,20-1,15 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 3H), 0,94-0,90 (м, 2H)

Примеры 22 и 23. (R)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (S)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



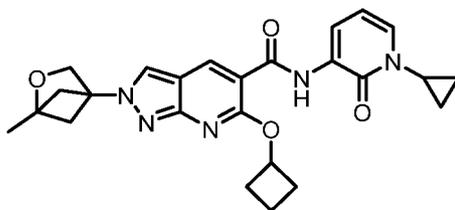
К раствору 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 6] (60,2 мг, 189 мкмоль) в пиридине (3 мл) добавляли 3-амино-1-(2,2-диметилциклопропил)пиридин-2(1H)-он [получение 63] (40,0 мг, 224 мкмоль) и ТЗР (3 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь доводили до pH 7 с помощью водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EA (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE/EA = 1/1) с получением соединения 3 (50,0 мг, выход 55,2%) в виде желтого твердого вещества. Рацемический образец (50,0 мг, 104 мкмоль) очищали с помощью препаративной СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм вн. д., 3 мкм, подвижная фаза: А: CO₂ В: этанол (0,05% DEA), градиент: от 5% до 40% В за 2 мин. и удержание 40% в течение 1,2 мин., затем 5% В в течение 0,8 мин., скорость потока: 4 мл/мин., темп. колонки: 35°C ABPR: 1500 фунтов/кв. дюйм) с получением пика 1, пример 22: (R)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (23,9 мг, выход 47,8%) и пика 2, пример 23: (S)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (22,1 мг, выход 44,2%) в виде белого твердого вещества.

Пример 22. (R)-N-(1-(2,2-Диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (23,9 мг, 100% э. и.) ЖХМС: *m/z* = 478,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 11,03 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (дд, *J* = 1,5, 7,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,00

(дд, $J = 1,5, 7,0$ Гц, 1H), 6,20 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,91-5,86 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,18 (дд, $J = 5,0, 7,5$ Гц, 1H), 2,35-2,32 (м, 4H), 1,64 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,61-1,60 (м, 6H), 1,33 (с, 3H), 1,01 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 0,88 (с, 3H), 0,87-0,85 (м, 1H).

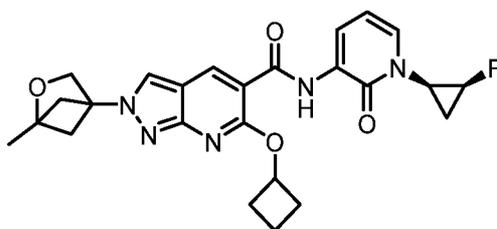
Пример 23. (S)-N-(1-(2,2-Диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (22,1 мг, 100% э. и.) ЖХМС: $m/z = 478,1$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppmfd 11,03 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (дд, $J = 2,0, 7,5$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,00 (дд, $J = 2,0, 7,0$ Гц, 1H), 6,20 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,90-5,87 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,18 (дд, $J = 4,5, 7,5$ Гц, 1H), 2,35-2,32 (м, 4H), 1,64 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,61-1,59 (м, 6H), 1,33 (с, 3H), 1,02-0,99 (м, 1H), 0,88 (с, 3H), 0,87-0,85 (м, 1H).

Пример 24. 6-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



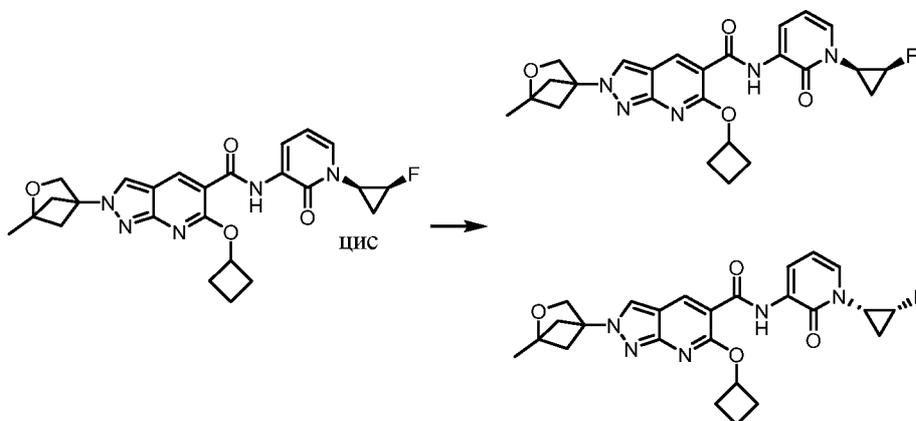
К смеси 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 11] (32,93 мг, 0,1 ммоль), соли HCl 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-она (20,53 мг, 0,11 ммоль), NATU (41,94 мг, 0,11 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (69,67 мкл, 0,4 ммоль,). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Ее разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой колонки с силикагелем (24 г, EtOAc в гептане 50-100%) с получением 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества (39,4 мг, выход 85,4%). ЖХМС $m/z = 462,0$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4 , 400 МГц) δ 9,03 (с, 1H), 8,62 (дд, 1H, $J = 1,8, 7,5$ Гц), 8,52 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, $J = 1,8, 7,0$ Гц), 6,3-6,4 (м, 1H), 5,5-5,7 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 4H), 2,4-2,5 (м, 2H), 2,2-2,3 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 1H), 1,8-1,9 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,9-1,1 (м, 2H).

Пример 25. Рацемический 6-циклобутокси-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



К смеси 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 11] (50 мг, 152 мкмоль), 3-амино-1-[(цис-2-фторциклопропил)пиридин-2-он] [получение 64] (30,6 мг, 182 мкмоль), NATU (63,67 мг, 167 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (93 мкл, 531 мкмоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Ее разделяли между EtOAc/вода. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой колонки (24 г, EtOAc в гептане 50-100%) с получением рацемического 6-циклобутокси-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид в виде светло-розового твердого вещества (59 мг, выход 81%). ЖХМС $m/z = 480,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4 , 400 МГц) δ 9,03 (с, 1H), 8,65 (дд, 1H, $J=1,8, 7,5$ Гц), 8,52 (с, 1H), 7,4-7,5 (м, 1H), 6,43 (т, 1H, $J=7,3$ Гц), 5,5-5,7 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,45 (шир. дд, 1H, $J=1,8, 6,5$ Гц), 2,6-2,7 (м, 4H), 2,4-2,5 (м, 2H), 2,3-2,3 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 1H), 1,8-1,9 (м, 1H), 1,5-1,7 (м, 5H)

Примеры 26 и 27. 6-Циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и 6-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



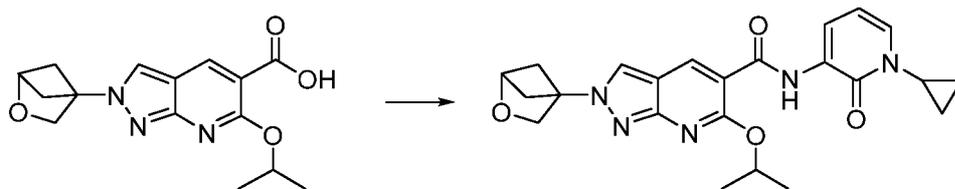
Рацемический 6-циклобутокси-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-

b]пиридин-5-карбоксамид [пример 25] (51 мг, 0,106 ммоль) разделяли с помощью СЖХ: CHIRALPAK AD-H, 30x250 мм, 5 мкм. Способ: 50% MeOH с/без модификатора в CO₂ (скорость потока: 100 мл/мин., ABPR 120 бар, MBPR 40 фунтов/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) темп. колонки 40 град. С) с получением:

5 пика 1, пример 26: 6-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (15,1 мг, выход 30%); ЖХМС (ESI) m/z 480,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 400 МГц) δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (дд, 1H, J=2,0, 7,5 Гц), 8,52 (с, 1H), 7,42 (дд, 1H, J=1,4, 7,4 Гц), 6,43 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,6-5,7 (м, 1H), 4,6-4,6 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,6-2,7 (м, 4H), 2,4-2,5 (м, 2H), 2,3-2,3 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 1H), 1,8-1,9 (м, 1H), 1,5-1,6 (м, 5H).

15 пика 2, пример 27: 6-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (20,1 мг, выход 39%). ЖХМС (ЭИР) m/z 480,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 400 МГц) δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 8,52 (с, 1H), 7,42 (дд, 1H, J=2,0, 6,8 Гц), 6,4-6,5 (м, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,6-4,7 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,6-2,7 (м, 4H), 2,43 (дд, 2H, J=1,8, 4,5 Гц), 2,30 (дд, 2H, J=1,8, 4,5 Гц), 2,1-2,1 (м, 1H), 1,8-1,9 (м, 1H), 1,58 (с, 5H).

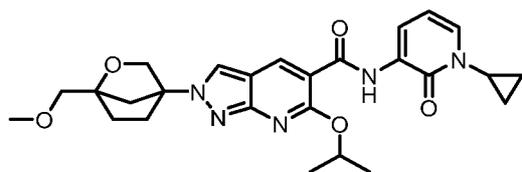
20 **Пример 28. 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид**



25 Указанное в заголовке соединение, 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид, получали таким же образом, как описанный для примера 9, начиная с 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 67]. ЖХМС (ЭИР) m/z 436,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm = 10,89 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,50-8,42 (м, 1H), 7,31 (дд, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 6,29 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,72-5,63 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,54-3,46 (м, 1H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,21-2,16 (м, 2H), 1,55 (д, J = 6,1 Гц, 6H), 1,08-1,01 (м, 2H), 0,94-0,88 (м, 2H).

Пример 29. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-

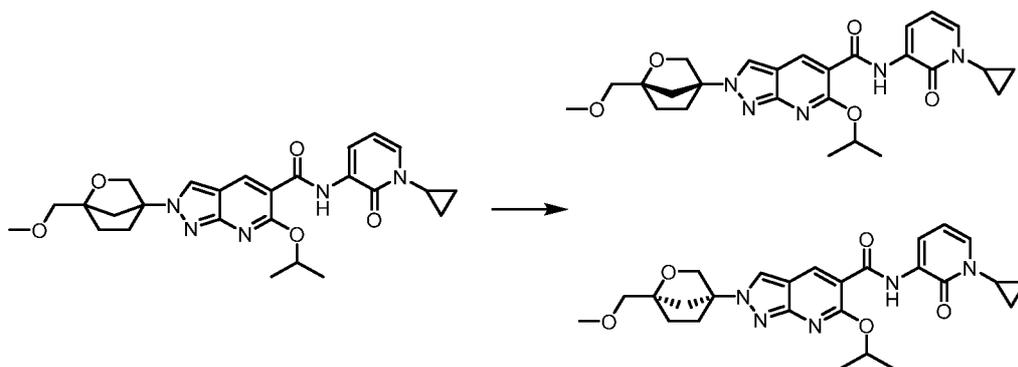
(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид



К смеси 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 70] (70,7 мг, 195,63 мкмоль), HCl 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-она (40,16 мг, 215,20 мкмоль), NATU (78,31 мг, 205,41 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (136,30 мкл, 782,53 мкмоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение выходных. Ее разделяли между EtOAc/вода. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток растирали с небольшим количеством EtOAc с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества (27 мг, выход 28%). ЖХМС $m/z = 494,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4 , 400 МГц) δ 9,02 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H, $J=1,8, 7,5$ Гц), 8,51 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H, $J=1,8, 7,0$ Гц), 6,39 (т, 1H, $J=7,3$ Гц), 5,82 (квин, 1H, $J=6,3$ Гц), 4,25 (д, 1H, $J=6,5$ Гц), 4,13 (дд, 1H, $J=3,6, 6,4$ Гц), 3,7-3,7 (м, 2H), 3,5-3,5 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,5-2,6 (м, 2H), 2,3-2,4 (м, 2H), 2,13 (дт, 1H, $J=4,3, 12,7$ Гц), 1,9-2,0 (м, 1H), 1,64 (д, 6H, $J=6,3$ Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Маточный раствор собирали и очищали на колонке с нормальной фазой (24 г, EtOAc в гептане, 100%), получая бледно-желтое масло (68 мг, выход 70%), которое подвергали хиральному разделению.

Примеры 30 и 31. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид

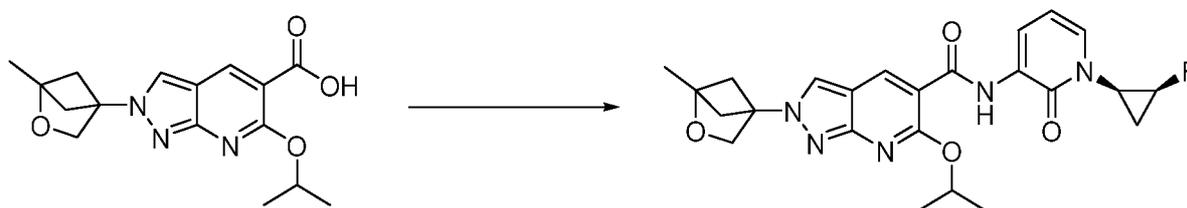


N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид [пример 29]

(68 мг, 0,137 ммоль) хирально разделяли с помощью СЖХ CHIRALPAK IB CHIRALPAK IB
 5 30x250 мм, 5 мкм. Способ: 50% MeOH с/без модификатора в CO₂ (скорость потока: 100 мл/мин., АВРР 120 бар, МВРР 40 фунтов/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением пика 1, пример 30: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (22,4 мг, выход 33%); ЖХМС (ESI) m/z 494,2 (M+H)⁺; 1H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 400 МГц) δ 9,02 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 8,51 (с, 1H), 7,3-7,4 (м, 1H), 6,39 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,82 (т, 1H, J=6,3 Гц), 4,25 (д, 1H, J=6,5 Гц), 4,14 (дд, 1H, J=3,5, 6,5 Гц), 3,7-3,8 (м, 2H), 3,5-3,5 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,5-2,6 (м, 2H), 2,3-2,4 (м, 2H), 2,1-2,2 (м, 1H), 1,9-2,1 (м, 1H), 1,64 (д, 6H, J=6,0 Гц), 1,2-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H)

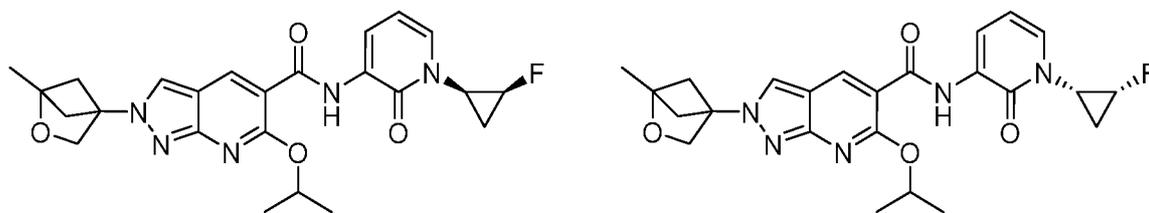
пика 2, пример 31: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (20,8 мг, выход 31%). ЖХМС (ЭИР) m/z 494,2 (M+H)⁺; 1H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 400 МГц) δ 9,02 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 8,51 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,39 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,82 (т, 1H, J=6,3 Гц), 4,25 (д, 1H, J=6,5 Гц), 4,14 (дд, 1H, J=3,8, 6,5 Гц), 3,7-3,8 (м, 2H), 3,5-3,5 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,4-2,6 (м, 2H), 2,3-2,4 (м, 2H),
 15 2,13 (д, 1H, J=4,3 Гц), 1,9-2,1 (м, 1H), 1,64 (д, 6H, J=6,0 Гц), 1,2-1,2 (м, 2H), 0,99 (дд, 2H, J=1,8, 4,0 Гц).

**Пример 32. (rac)-цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-
 25 б]пиридин-5-карбоксамид**



6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту [получение 6] растворяли в DMF (1 мл), HATU (31 мг, 81 мкмоль) и DIPEA (38 мкл, 220 мкмоль) добавляли и перемешивали в течение 1 минуты при комнатной температуре. Цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он [получение 64] затем добавляли и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 5 мл), концентрировали, и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя с помощью 5-60% ACN/вода, 0,1% TFA, (колонка; Waters SunFire Prep, C18, 5 мкм, OBD 19x100 мм) с получением (рас)-цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида (29 мг, выход 84%). ЖХМС (ЭИР) m/z 464,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,50 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,02 Гц, 1H), 6,34 (т, J=7,17 Гц, 1H), 5,67 (квин, J=6,18 Гц, 1H), 4,97-5,16 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,44-3,50 (м, 1H), 2,39 (дд, J=1,60, 4,35 Гц, 2H), 2,17 (дд, J=1,60, 4,20 Гц, 2H), 1,58-1,70 (м, 1H), 1,54 (дд, J=3,28, 6,18 Гц, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,40-1,48 (м, 1H).

Примеры 33 и 34. N-[1-[(1R,2S)-2-Фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



[произвольно заданная стереохимия]

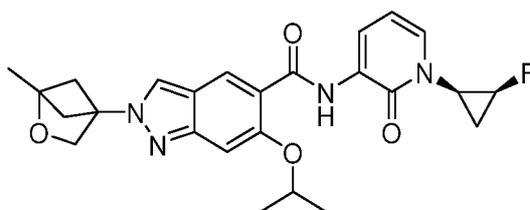
Энантиомеры рацемического (цис)- N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида разделяли с использованием CHIRALPAK AD-H, 30x250 мм, 5 мкм. Способ: 40% MeOH вес./ 0,1% DEA в CO₂ (скорость потока: 100 мл/мин., ABPR 120 бар, MBPR 40 фунтов/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. C) с получением пика 1, пример 33: N-[1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (7,4 мг, выход 60%, >99% э. и.), произвольно заданная стереохимия, и пика 2, пример 34: N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(1-метил-2-

оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (9,1 мг, выход 73%, 98% э. и.), произвольно заданная стереохимия.

Пик 1, Пример 33: ЖХМС (ЭИР) m/z 464,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 9,03 (с, 1H), 8,64 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,41 (д, J=6,56 Гц, 1H), 6,42 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,82 (квин, J=6,26 Гц, 1H), 5,02-5,09 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,39-3,45 (м, 1H), 2,40-2,46 (м, 2H), 2,30 (дд, J=1,60, 4,50 Гц, 2H), 1,64 (дд, J=1,45, 6,18 Гц, 6H), 1,53-1,61 (м, 5H).

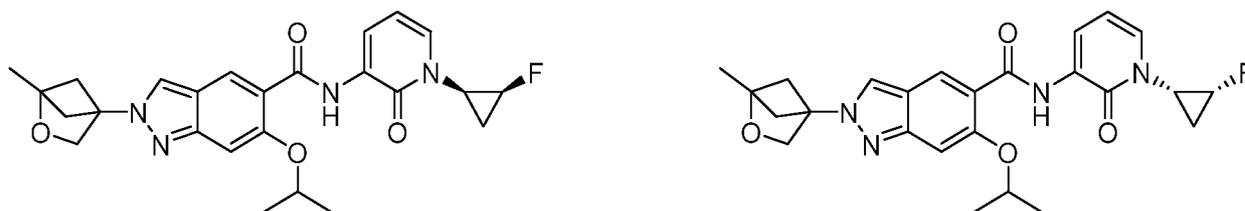
Пик 2, Пример 34: ЖХМС (ЭИР) m/z 464,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) Shift 9,03 (с, 1H), 8,64 (дд, J=1,75, 7,40 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,41 (д, J=5,80 Гц, 1H), 6,42 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,77-5,87 (м, 1H), 5,03-5,09 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,40-3,45 (м, 1H), 2,44 (дд, J=1,45, 4,50 Гц, 2H), 2,27-2,35 (м, 2H), 1,64 (дд, J=1,45, 6,18 Гц, 6H), 1,53-1,61 (м, 5H).

Пример 35. (Рацемический)-цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



Синтезировали подобным образом, как пример 32, но исходя из 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты [получение 49]. ЖХМС (ЭИР) m/z 467,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 8,60-8,69 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,39 (шир. д, J=6,87 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,42 (т, J=7,17 Гц, 1H), 4,91-5,02 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,39-3,45 (м, 1H), 2,44 (шир. д, J=4,43 Гц, 2H), 2,31 (дд, J=1,45, 4,50 Гц, 2H), 1,62 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,51-1,60 (м, 5H).

Примеры 36 и 37. N-(1-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид и N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



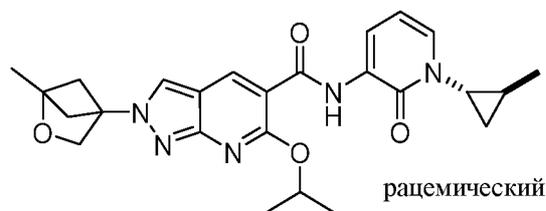
[абсолютная произвольно заданная стереохимия]

Энантиомеры рацемического цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-

3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид [пример 35] разделяли с помощью СЖХ (Daicel Chiralpak AD-H; 250 x 30 мм, 5 мкм; 50% MeOH + 0,1% Et₂NH в CO₂) с получением пика 1, пример 36: N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (4,7 мг, >99% э. и., произвольно заданная стереохимия); ЖХМС (ESI) m/z 467,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,02 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,42 (т, J=7,25 Гц, 1H), 4,95-5,08 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,40-3,45 (м, 1H), 2,44 (дд, J=1,60, 4,50 Гц, 2H), 2,31 (дд, J=1,60, 4,50 Гц, 2H), 1,62 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,52-1,60 (м, 5H).

пика 2, пример 37: N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (5,8 мг, >99% э. и., произвольно заданная стереохимия); ЖХМС (ESI) m/z 467,5 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (дд, J=1,75, 7,40 Гц, 1H), 8,51 (д, J=0,76 Гц, 1H), 7,39 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,42 (т, J=7,25 Гц, 1H), 4,96-5,08 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,39-3,45 (м, 1H), 2,44 (дд, J=1,45, 4,50 Гц, 2H), 2,31 (дд, J=1,60, 4,50 Гц, 2H), 1,62 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,52-1,60 (м, 5H)

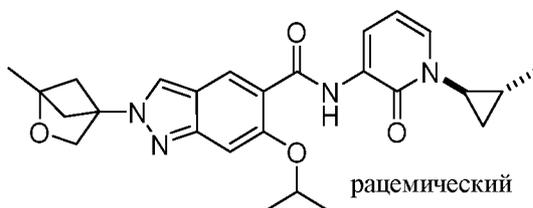
Пример 38. (рас)-транс-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту [получение 6] (200 мг, 630 мкмоль) растворяли в DMF (3 мл). DIPEA (244 мг, 1,9 ммоль, 329 мкл) и НАТУ (252 мг, 661 мкмоль) добавляли. Рацемический-(транс)-3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид [получение 66] (103 мг, 630 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Полученный продукт очищали кислотнo-модифицированной ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью 05-60% ACN/вода, 0,1% TFA, колонка; Waters SunFire Prep, C18 5 мкм, OBD 19x100 мм. ЖХМС (ЭИР) m/z 464,5 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) Shift 10,91 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,44 (дд, J=1,75, 7,40 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,83, 7,02 Гц, 1H), 6,27 (т, J=7,17 Гц, 1H), 5,61-5,74 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,18-3,22 (м, 1H), 2,39 (дд, J=1,53, 4,27 Гц, 2H), 2,17 (дд, J=1,53, 4,27 Гц, 2H), 1,55 (дд, J=2,75, 6,26 Гц, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,18-1,28 (м, 4H), 1,06-1,12

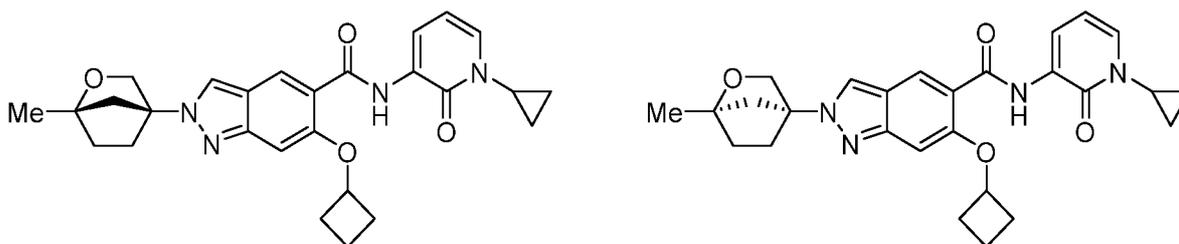
(м, 1H), 0,82-0,90 (м, 1H).

Пример 39. Рацемический-(транс)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали подобным образом, как пример 38, но исходя из 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты [получение 49]. ЖХМС (ЭИР) m/z 463,5 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (дд, $J=1,60$, 7,40 Гц, 1H), 7,23-7,32 (м, 2H), 6,26 (т, $J=7,17$ Гц, 1H), 5,00 (квин, $J=6,14$ Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,15-3,22 (м, 1H), 2,38-2,40 (м, 2H), 2,17 (дд, $J=1,45$, 4,20 Гц, 2H), 1,52 (дд, $J=3,13$, 6,03 Гц, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,16-1,24 (м, 4H), 1,05-1,11 (м, 1H), 0,85 (к, $J=5,80$ Гц, 1H).

Примеры 40 и 41. 6-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид и 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



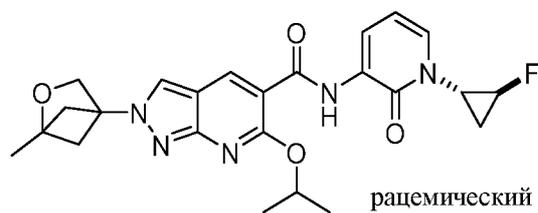
[произвольно заданная стереохимия]

К смеси 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты [получение 61] (100 мг, 292 мкмоль), 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-она (65,8 мг, 438 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР® (929,3 мг, 1,460 ммоль, 869,3 мкл, чистота 50%) при комнатной температуре. Флакон, содержащий эту реакционную смесь, закрывали и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали in vacuo с получением неочищенного остатка, который очищали с

помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (C18 колонка, 5-60% ацетонитрил в воде с 0,1% аммиаком) с получением 6-(циклобутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-[[1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]индазол-5-карбоксамид (42,1 мг, 88,7 мкмоль, выход 30,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 475,2 [M+H]^+$.

- 5 Энантимеры разделяли с помощью СЖХ (Daicel Chiralpak AD-H; 250 x 30 мм, 5 мкм; 55% EtOH + 0,1% Et₂NH в CO₂) с получением пика 1, пример 40: 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид, произвольно заданная стереохимия (16 мг, 11%, >99% э. и.); ЖХМС $m/z = 474,9 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 0,87 - 1,03 (м, 2 H) 1,10 - 1,22 (м, 2 H) 1,40 - 1,52 (м, 3 H) 1,80 - 2,12 (м, 4 H) 2,26 - 2,52 (м, 4 H) 2,52 - 2,73 (м, 4 H) 3,46 (тд, $J = 7,40, 4,02$ Гц, 1 H) 4,11 (дд, $J = 6,40, 3,39$ Гц, 1 H) 4,14 - 4,26 (м, 1 H) 4,94 - 5,07 (м, 1 H) 6,27 - 6,45 (м, 1 H) 6,83 - 7,05 (м, 1 H) 7,33 (дд, $J = 7,03, 1,76$ Гц, 1 H) 8,39 - 8,50 (м, 1 H) 8,56 - 8,70 (м, 2 H). Пик 2, пример 41: 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид, произвольно заданная стереохимия (16,3 мг, 11,8%, >99% э. н.); ЖХМС $m/z = 474,9 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 0,91 - 1,02 (м, 2 H) 1,18 (к, $J = 6,86$ Гц, 2 H) 1,48 (с, 3 H) 1,81 - 2,11 (м, 4 H) 2,25 - 2,50 (м, 4 H) 2,57 - 2,75 (м, 4 H) 3,40 - 3,55 (м, 1 H) 4,09 (дд, $J = 6,53, 3,51$ Гц, 1 H) 4,19 (д, $J = 6,27$ Гц, 1 H) 4,94 - 5,06 (м, 1 H) 6,33 - 6,39 (м, 1 H) 6,94 (с, 1 H) 7,31 (дд, $J = 6,90, 1,63$ Гц, 1 H) 8,45 (с, 1 H) 8,56 - 8,70 (м, 2 H).

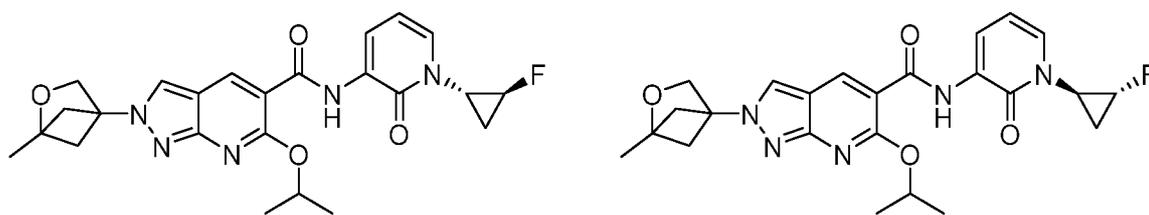
Пример 42. Рацемический-(транс)-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



- 25 Во флакон загружали 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту [получение 6] (59,0 мг, 186 мкмоль), рацемический (транс)- 3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он [получение 65] (41,9 мг, 204 мкмоль, гидрохлорид) и пиридин (1 мл). Раствор EtOAc ТЗР® (592 мг, 930 мкмоль, 553,4 мкл, 50% вес./вес.) добавляли при к. т. Флакон герметизировали и поддерживали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические
- 30

слои сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали in vacuo и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (C18 колонка, 5-60% ацетонитрил в воде с 0,1% аммиака) с получением рацемической-(транс)-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида (46,7 мг, 99,9 мкмоль, выход 53,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 468,1 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 1,33 - 1,46 (м, 1 H) 1,61 (с, 3 H) 1,65 (дд, $J = 6,27, 1,51$ Гц, 6 H) 1,75 - 1,87 (м, 1H) 2,26 - 2,43 (м, 4 H) 3,72 - 3,87 (м, 1 H) 4,25 (с, 2 H) 4,71 - 4,95 (м, 1 H) 5,93 (спт, $J = 6,32$ Гц, 1 H) 6,25 (т, $J = 7,15$ Гц, 1 H) 6,94 (дд, $J = 7,03, 1,76$ Гц, 1 H) 8,03 (с, 1 H) 8,59 (дд, $J = 7,28, 1,76$ Гц, 1 H) 9,00 (с, 1 H) 11,02 (с, 1 H).

Примеры 43 и 44. N-(1-((1S,2S)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида и N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида

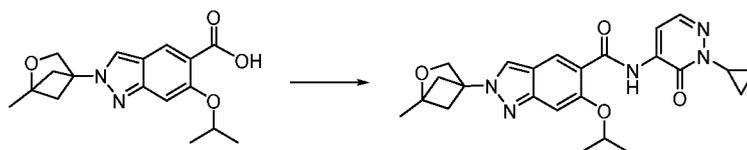


[абсолютная произвольно заданная стереохимия]

Энантиомеры рацемического-(транс)-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида [пример 42] разделяли с помощью СЖХ (Daicel Chiralpak AD-H; 250 x 30 мм, 5 мкм; 40% EtOH + 0,1% Et₂NH в CO₂) с получением пика 1, пример 43: N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида, произвольно заданная стереохимия (10,5 мг, 12,1%, >99% э. и.) ЖХМС $m/z = 468,2 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ : 1,46 - 1,55 (м, 1 H) 1,58 (с, 3 H) 1,65 (дд, $J = 6,27, 1,76$ Гц, 6 H) 1,72 - 1,86 (м, 1 H) 2,30 (дд, $J = 4,52, 1,76$ Гц, 2 H) 2,39 - 2,46 (м, 2 H) 3,84 (шир. д, $J = 10,29$ Гц, 1 H) 4,19 (с, 2 H) 4,76 - 5,00 (м, 1 H) 5,82 (дт, $J = 12,55, 6,27$ Гц, 1 H) 6,39 (т, $J = 7,15$ Гц, 1 H) 7,25 (дд, $J = 7,15, 1,88$ Гц, 1 H) 8,51 (с, 1 H) 8,59 (дд, $J = 7,53, 1,76$ Гц, 1 H) 9,03 (с, 1 H) и пика 2, пример 44: N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-

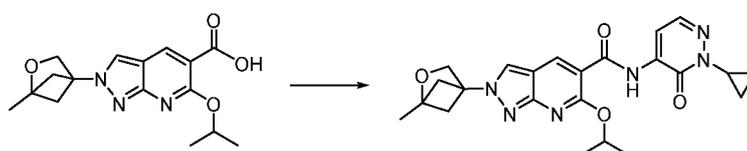
пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид, произвольно заданная стереохимия (10,2 мг, 11,7%, 94% э. и.) ЖХМС $m/z = 468,2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,47 - 1,54 (м, 1 H) 1,58 (с, 3 H) 1,65 (дд, $J = 6,15, 1,63$ Гц, 6 H) 1,75 - 1,84 (м, 1 H) 2,25 - 2,32 (м, 2 H) 2,40 - 2,47 (м, 2 H) 3,82 (шир. д, $J = 8,78$ Гц, 1 H) 4,19 (с, 2 H) 4,77 - 5,01 (м, 1 H) 5,82 (т, $J = 6,15$ Гц, 1 H) 6,39 (т, $J = 7,15$ Гц, 1 H) 7,25 (дд, $J = 6,90, 1,63$ Гц, 1 H) 8,51 (с, 1 H) 8,60 (дд, $J = 7,53, 1,76$ Гц, 1 H) 9,03 (с, 1 H).

Пример 45. N-(2-Циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



10 Раствор EtOAc ТЗР® (758 мкмоль, 451 мкл, 50% вес./вес.) добавляли в 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновую кислоту [получение 49] (60 мг, 189 мкмоль) и 4-амино-2-циклопропил-пиридазин-3-он (46 мг, 246 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (1,3 мл) при к. т. После перемешивания в течение 4 ч. смесь
15 разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM и затем EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18, 100 x 19 мм, 5 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H_2O ; модификатор: 0,1% TFA) с получением
20 N-(2-циклопропил-3-оксо-пиридазин-4-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)индазол-5-карбоксамид (31,8 мг, выход 36%). ЖХМС (ЭИР) $m/z 449,9$ $(M+H)^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 1,00 (дд, $J=7,32, 2,44$ Гц, 2 H) 1,06 (шир. д, $J=3,66$ Гц, 2 H) 1,50 (с, 3 H) 1,53 (д, $J=6,10$ Гц, 6 H) 2,18 (дд, $J=4,27, 1,22$ Гц, 2 H) 2,40 (дд, $J=4,27, 1,22$ Гц, 2 H) 4,11 (с, 2 H) 4,17 (дт, $J=7,78, 3,74$ Гц, 1 H) 5,04 (квин, $J=6,10$ Гц, 1 H) 7,34 (с, 1 H) 7,92 (д, $J=4,88$ Гц, 1 H) 8,19 (д, $J=4,27$ Гц, 1 H) 8,64 (с, 1 H) 8,73
25 (с, 1 H) 11,18 (с, 1 H).

Пример 46. N-(2-Циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид



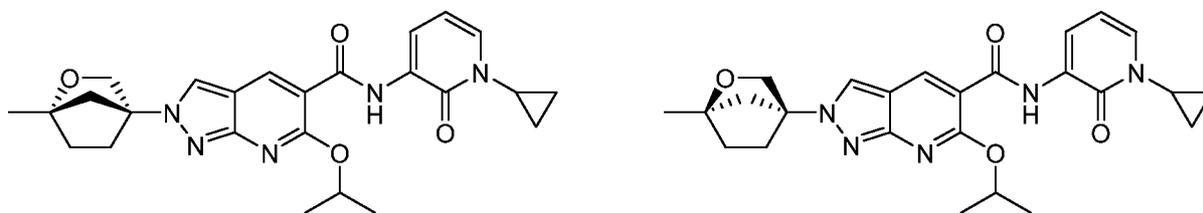
30 Раствор EtOAc ТЗР® (504 мкмоль, 300 мкл, 50% вес./вес.) добавляли в 6-изопропокси-2-(1-

метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту [получение 6] (40 мг, 126 мкмоль) и 4-амино-2-циклопропил-пиридазин-3-он (30 мг, 163 мкмоль, HCl) в пиридине (1,3 мл) при к. т. После перемешивания в течение 4 ч. смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM и затем EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-

направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18, 100 x 19 мм, 5 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H₂O; модификатор: 0,1% TFA) с получением N-(2-циклопропил-3-оксо-пиридазин-4-ил)-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (4,9 мг, выход 8%).

ЖХМС (ЭИР) m/z 450,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 - 1,04 (м, 2 H) 1,05 - 1,10 (м, 2 H) 1,50 (с, 3 H) 1,56 (д, J=6,10 Гц, 6 H) 2,18 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2 H) 2,41 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2 H) 4,10 (с, 2 H) 4,13 - 4,22 (м, 1 H) 5,61 - 5,76 (м, 1 H) 7,93 (д, J=4,27 Гц, 1 H) 8,17 (д, J=4,88 Гц, 1 H) 8,72 (с, 1 H) 9,01 (с, 1 H) 11,17 (с, 1 H).

Примеры 47 и 48. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

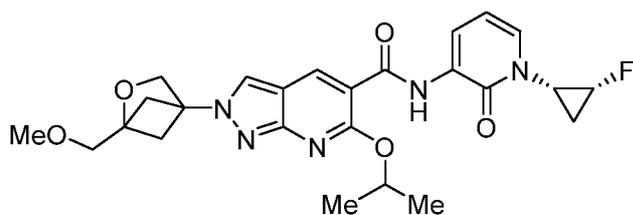


Указанные в заголовке соединения получали способом, подобным способу, описанному для примеров 40 и 41, исходя из 6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 71]. Рацемический продукт, N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид, получали в виде белого твердого вещества (60 мг, выход 84%) с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 x 30 мм x 5 мкм; условие: вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN; начало В: 49; конец В: 79; время градиента (мин.): 10; 100% В, время удерживания (мин.): 2; скорость потока (мл/мин.): 25). Энантиомеры разделяли с помощью СЖХ (Комментарии способа, колонка: Chiralpak AD-3, 150x4,6 мм вн. д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% этанола (0,05% DEA) в CO₂, скорость потока: 2,5 мл/мин., темп. колонки: 35°C, АВРР: 1500 фунтов/кв. дюйм) с получением пика 1, пример 47: N-(1-циклопропил-2-оксо-

1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид, произвольно заданная стереохимия (15,8 мг, выход 26%, >99% э. и.) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 464,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm = 10,98 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,22 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,95-5,89 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 4,19-4,18 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 2,51-2,45 (м, 1H), 2,44-2,41 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,63 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,51 (с, 3H), 1,20-1,15 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 2H).

Пик 2, пример 48: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (произвольно заданная стереохимия) получали в виде белого твердого вещества (17,4 мг, выход 29%, >99% э. и.). ЖХМС (ЭИР) m/z 464,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm = 10,98 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,22 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,95-5,89 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 4,19-4,18 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 2,51-2,46 (м, 1H), 2,44-2,41 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,63 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,51 (с, 3H), 1,20-1,15 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 2H).

Пример 49. N-(1-((1S,2R)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

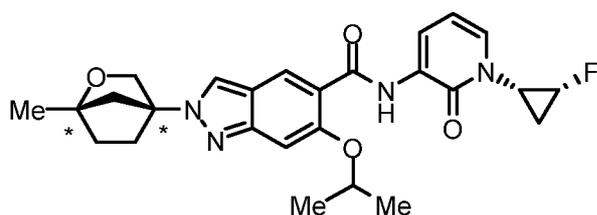


К раствору 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (получение 23, 50 мг, 0,144 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 77, 29,1 мг, 0,173 ммоль) и ТЗР (1 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ до pH = 8 и экстрагировали с помощью EtOAc (3x 50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл) и сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-А с получением N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-

ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 70%). ЖХМС $m/z = 498,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4 , 400 МГц) δ : 8,99 (с, 1H), 8,60 (дд, $J = 1,6, 7,6$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,37 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,38 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,81-5,75 (м, 1H), 5,0-4,88 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 2,53-2,46 (м, 2H), 2,37-2,29 (м, 2H), 1,61 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,59-1,50 (м, 2H).

Пример 50. N-(1-((1S,2R)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

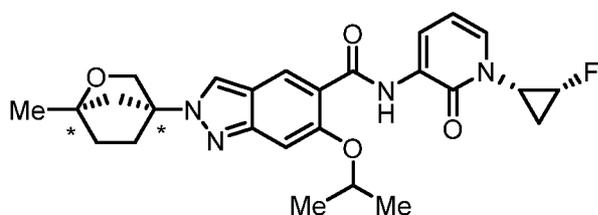
10



*произвольно заданная стереохимия

К раствору 6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (получение 91, 45 мг, 0,136 ммоль) и 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она (получение 77, 27,5 мг, 0,164 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли ТЗР (2 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *in vacuo* и остаток разбавляли водой (10 мл) и водн. раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-А с получением N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (34,8 мг, 53%). ЖХМС $m/z = 481,3 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 8,62 - 8,60 (м, 2 H), 8,46 (д, $J = 3,0$ Гц, 1 H), 7,36 (д, $J = 7,5$ Гц, 1 H), 7,14 (с, 1 H), 6,44 - 6,38 (м, 1 H), 5,03 - 5,02 (м, 1 H), 4,91 - 4,89 (м, 1 H), 4,19 (дд, $J = 6,0, 2,0$ Гц, 1 H), 4,12 - 4,10 (м, 1 H), 3,40 - 3,39 (м, 1 H), 2,46 - 2,44 (м, 1 H), 2,39 (с, 2 H), 2,34 - 2,32 (м, 1 H), 2,04 - 1,96 (м, 2 H), 1,60 (д, $J = 6,0$ Гц, 6 H), 1,58 - 1,51 (м, 2 H), 1,48 (д, $J = 2,0$ Гц, 3 H).

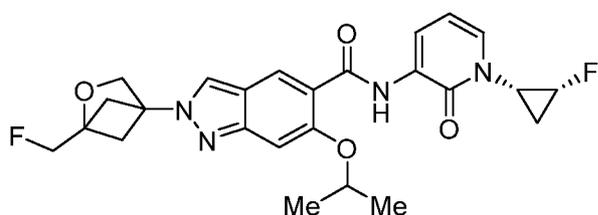
Пример 51. N-(1-((1S,2R)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



*произвольно заданная стереохимия

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (30,7 мг, 50%) из 6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабикакло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбовоной кислоты (получение 92) и 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она (получение 77) с использованием способа, аналогичного способу, описанному для примера 50. ЖХМС $m/z = 481,3 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 8,62-8,60 (м, 2 Н), 8,46 (д, $J = 3,0$ Гц, 1 Н), 7,36 (д, $J = 7,5$ Гц, 1 Н), 7,14 (с, 1 Н), 6,44-6,38 (м, 1 Н), 5,03-5,02 (м, 1 Н), 4,91 - 4,89 (м, 1 Н), 4,19 (дд, $J = 6,0, 2,0$ Гц, 1 Н), 4,12-4,10 (м, 1 Н), 3,40-3,39 (м, 1 Н), 2,46-2,44 (м, 1 Н), 2,39 (с, 2 Н), 2,34-2,32 (м, 1 Н), 2,04-1,96 (м, 2 Н), 1,60 (д, $J = 6,0$ Гц, 6 Н), 1,58 - 1,51 (м, 2 Н), 1,48 (д, $J = 2,0$ Гц, 3 Н).

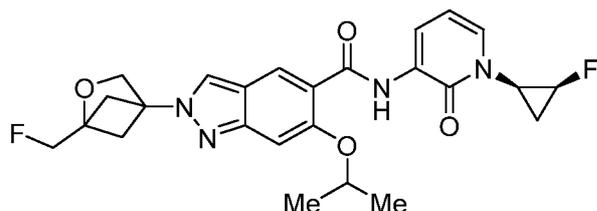
Пример 52. N-(1-((1S,2R)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабикакло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид



К раствору 2-(1-(фторметил)-2-оксабикакло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбовоной кислоты (получение 86, 30 мг, 0,087 ммоль) и 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она (получение 77, 29,1 мг, 0,173 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли ТЗР® (3 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой (10 мл) и водн. $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-А с получением N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабикакло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (35,2 мг, выход 81%). ЖХМС $m/z = 485,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 8,64 (с, 1 Н), 8,62 (д, $J = 6,0$ Гц, 1 Н), 8,53 (с, 1 Н), 7,37 (д, $J = 7,0$ Гц, 1 Н), 7,16

(с, 1 H), 6,41-6,38 (м, 1 H), 5,03 - 5,02 (м, 1 H), 4,98 - 4,95 (м, 1 H), 4,78 (с, 1 H), 4,68 (с, 1 H), 4,25 (с, 2 H), 3,42-3,38 (м, 1 H), 2,59-2,56 (м, 2 H), 2,42-2,39 (м, 2 H), 1,60 (д, J = 6,0 Гц, 6 H), 1,57-1,56 (м, 1 H), 1,55-1,52 (м, 1 H).

5 **Пример 53. N-(1-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид**

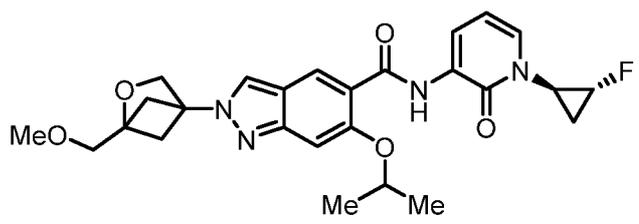


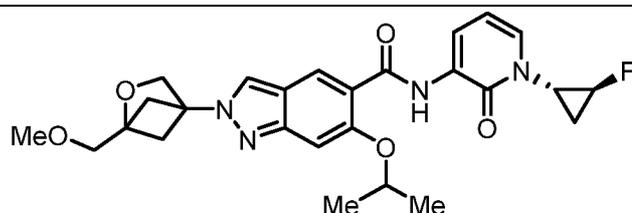
10 Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (27,7 мг, 66%) из 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (получение 86, 30 мг, 0,087 ммоль) и 3-амино-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она (получение 76) с использованием способа, аналогичного способу, описанному для примера 52. ЖХМС $m/z = 485,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 8,64 (с, 1 H), 8,62 (д, J = 6,0 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 7,37 (д, J = 7,0 Гц, 1 H), 7,16 (с, 1 H), 6,41-6,38 (м, 1 H), 5,03-5,02 (м, 1 H), 4,98-4,95 (м, 1 H), 4,78 (с, 1 H), 4,68 (с, 1 H), 4,25 (с, 2 H), 3,42-3,38 (м, 1 H), 2,59-2,56 (м, 2 H), 2,42-2,39 (м, 2 H), 1,60 (д, J = 6,0 Гц, 6 H), 1,57-1,56 (м, 1 H), 1,55-1,52 (м, 1 H).

20 **Примеры 54-94**

Указанные в заголовке соединения получали из соответствующей карбоновой кислоты (RCO_2H) и соответствующего аминопиридона (RNH_2) с использованием способа, аналогичного способу, описанному для примера 53.

№ примера	Название/структура/реагенты/данные
54	N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

	<p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 49)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74A)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; ЖХМС m/z = 467,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,64 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,22 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,37 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,85-3,75 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,62 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,49 (с, 1H), 1,50-1,40 (м, 1H).</p>
55	<p>N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 27).</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74A)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (20,4 мг, 23%); ЖХМС m/z = 497,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,64 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,22 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,37 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,84-4,81 (м, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,51-2,47 (м, 2H), 2,38-2,34 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,61 (дд, J = 6,0, 1,6 Гц, 6H), 1,54-1,46 (м, 1H).</p>
56	<p>N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>



Абсолютная произвольно заданная стереохимия

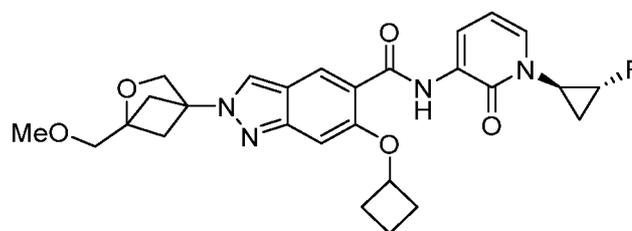
RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 27).

RNH₂: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 75A)

Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (22,2 мг, 25%); ЖХМС $m/z = 497,2 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,64 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,22 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,37 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,00-4,96 (м, 1H), 4,83-4,81 (м, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,51-2,47 (м, 2H), 2,38-2,34 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,61 (дд, J = 6,0, 1,6 Гц, 6H), 1,54-1,46 (м, 1H).

57

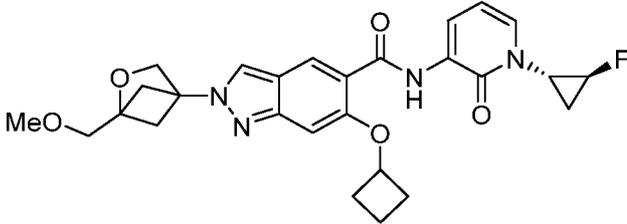
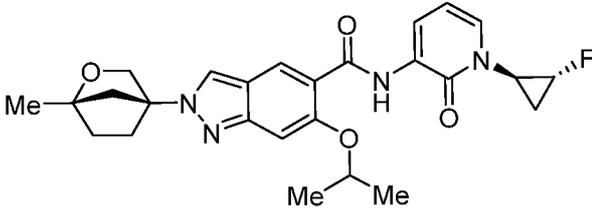
6-циклобутоксид-N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

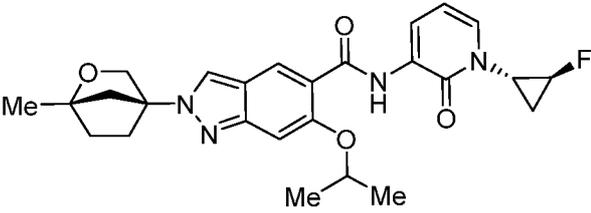


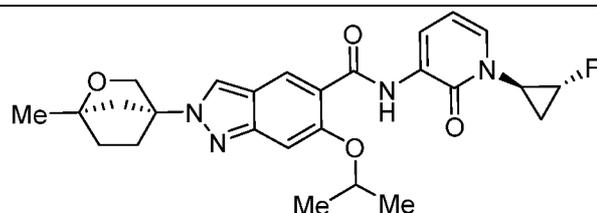
RCO₂H: 6-циклобутоксид-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 88)

RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74A)

Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (14 мг, 33%); ЖХМС $m/z = 509,2 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,62 (с, 1H), 8,56 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,20 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,37 - 6,34 (м, 1H), 5,02 - 4,94 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,66 - 2,64 (м, 4H), 2,49 - 2,48 (м, 2

	Н), 2,34 - 2,32 (м, 2 Н), 2,05 - 1,97 (м, 1 Н), 1,89 - 1,71 (м, 2 Н), 1,51 - 1,48 (м, 1 Н).
58	<p>6-циклобутокси-N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (получение 88)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 75А)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (12,4 мг, 29%); ЖХМС m/z = 509,2 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,62 (с, 1 Н), 8,56 (д, J = 7,2 Гц, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 7,20 (д, J = 6,0 Гц, 1 Н), 6,94 (с, 1 Н), 6,37-6,34 (м, 1 Н), 5,02-4,94 (м, 2 Н), 4,19 (с, 2 Н), 3,82-3,75 (м, 1 Н), 3,74 (с, 2 Н), 3,44 (с, 3 Н), 2,66-2,64 (м, 4 Н), 2,49-2,48 (м, 2 Н), 2,34-2,32 (м, 2 Н), 2,05-1,97 (м, 1 Н), 1,89-1,71 (м, 2 Н), 1,51-1,48 (м, 1 Н).</p>
59	<p>N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (получение 91)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74А)</p>

	<p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (29,1 мг, 44%); ЖХМС $m/z = 481,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,62 (с, 1 H), 8,56 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,14 (с, 1 H), 6,36 (т, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,99-4,97 (м, 1 H), 4,96-4,93 (м, 1 H), 4,19 (д, $J = 6,0$ Гц, 1 H), 4,10 (дд, $J = 6,0, 4,0$ Гц, 1 H), 3,81-3,78 (м, 1 H), 2,46-2,43 (м, 1 H), 2,39 (с, 2 H), 2,33-2,31 (м, 1 H), 2,05-2,01 (м, 2 H), 1,78-1,75 (м, 1 H), 1,62 (д, $J = 6,4$ Гц, 6 H), 1,54-1,49 (м, 1 H), 1,48 (с, 3 H).</p>
60	<p>N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 91)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 75A)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (21,1 мг, 35%); ЖХМС $m/z = 481,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,62 (с, 1 H), 8,56 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,14 (с, 1 H), 6,36 (т, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,99-4,97 (м, 1 H), 4,96-4,93 (м, 1 H), 4,19 (д, $J = 6,0$ Гц, 1 H), 4,10 (дд, $J = 6,0, 4,0$ Гц, 1 H), 3,81-3,78 (м, 1 H), 2,46-2,43 (м, 1 H), 2,39 (с, 2 H), 2,33-2,31 (м, 1 H), 2,05-2,01 (м, 2 H), 1,78-1,75 (м, 1 H), 1,62 (д, $J = 6,4$ Гц, 6 H), 1,54-1,49 (м, 1 H), 1,48 (с, 3 H).</p>
61	<p>N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>



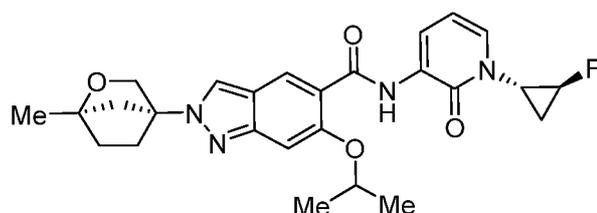
RCO₂H: 6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 92)

RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74A)

Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (11,5 мг, 16%); ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,62 (с, 1 H), 8,56 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 7,20 (д, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,14 (с, 1 H), 6,36 (т, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,99-4,97 (м, 1 H), 4,96-4,93 (м, 1 H), 4,19 (д, J = 6,0 Гц, 1 H), 4,10 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1 H), 3,81-3,78 (м, 1 H), 2,46-2,43 (м, 1 H), 2,39 (с, 2 H), 2,33 - 2,31 (м, 1 H), 2,05-2,01 (м, 2 H), 1,78-1,75 (м, 1 H), 1,62 (д, J = 6,4 Гц, 6 H), 1,54-1,49 (м, 1 H), 1,48 (с, 3 H).

62

N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

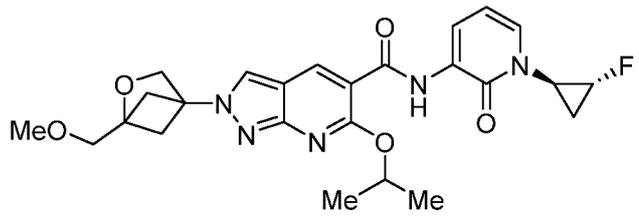
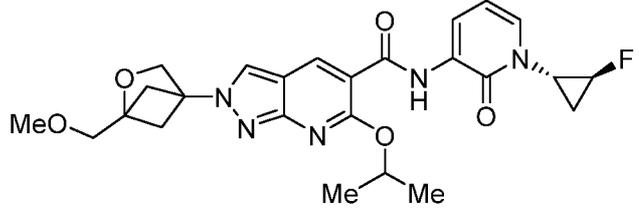


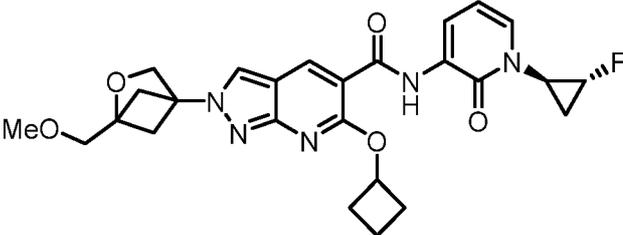
Абсолютная произвольно заданная стереохимия

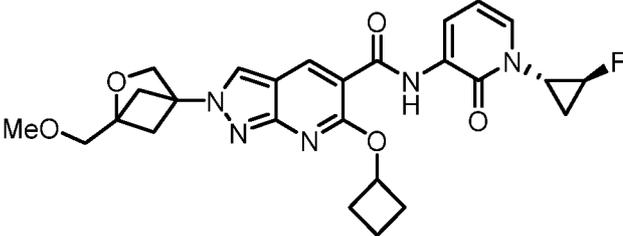
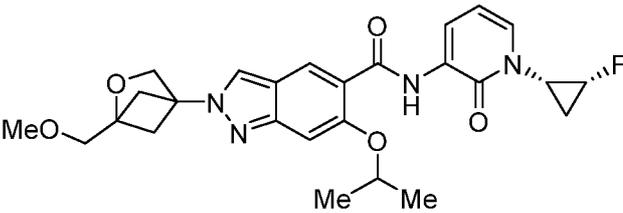
RCO₂H: 6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 92)

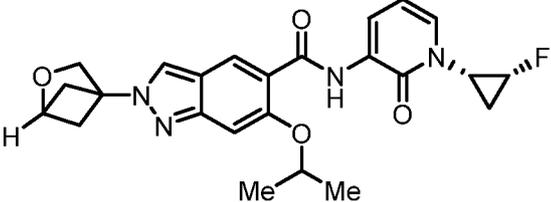
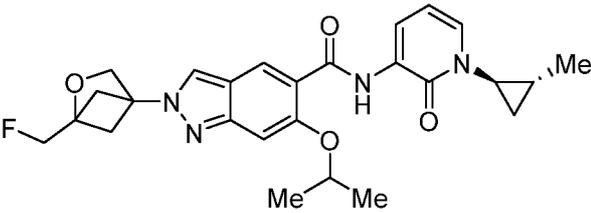
RNH₂: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 75A)

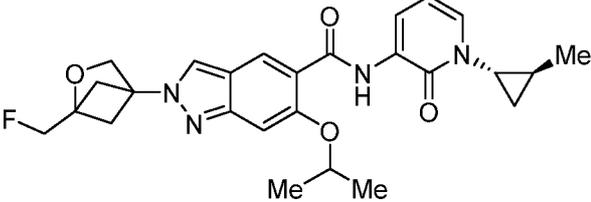
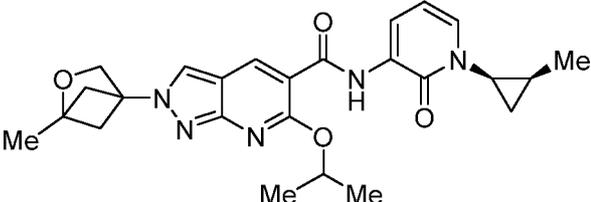
Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (10 мг, 14%); ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,62 (с, 1 H), 8,56 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 7,20 (д, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,14 (с, 1 H), 6,36 (т, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,99-4,97 (м, 1 H), 4,96-4,93 (м, 1

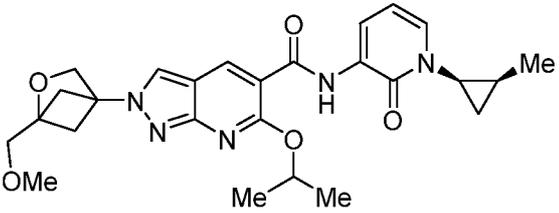
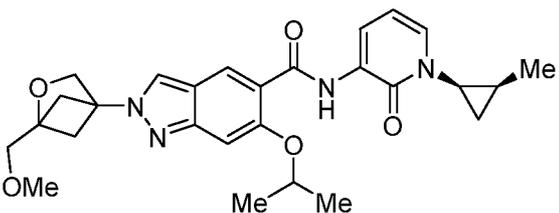
	<p>H), 4,19 (д, J = 6,0 Гц, 1 H), 4,10 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1 H), 3,81-3,78 (м, 1 H), 2,46-2,43 (м, 1 H), 2,39 (с, 2 H), 2,33-2,31 (м, 1 H), 2,05-2,01 (м, 2 H), 1,78-1,75 (м, 1 H), 1,62 (д, J = 6,4 Гц, 6 H), 1,54-1,49 (м, 1 H), 1,48 (с, 3 H).</p>
63	<p>N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксаимд</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 23)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74A)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (14,8 мг, 21%); ЖХМС m/z = 498,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,00 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 6,36 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,83-5,76 (м, 1H), 5,02-4,87 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,50 (дд, J = 1,2, 4,4 Гц, 2H), 2,34 (дд, J = 1,6, 4,4 Гц, 2H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,63 (дд, J = 1,6, 6,2 Гц, 6H), 1,53-1,50 (м, 1H).</p>
64	<p>N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксаимд</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-</p>

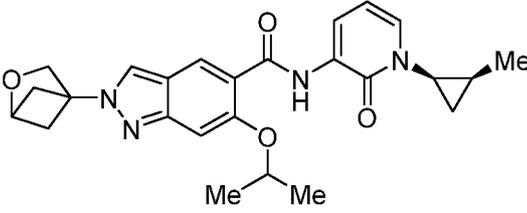
	<p>карбоновая кислота (получение 23)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 75A)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (14,2 мг, 20%); ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,00 (с, 1H), 8,56 (дд, J = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 6,36 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,82-5,76 (м, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 5,00-4,88 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,50 (дд, J = 1,2, 4,4 Гц, 2H), 2,34 (дд, J = 1,6, 4,4 Гц, 2H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,63 (дд, J = 1,6, 6,0 Гц, 6H), 1,52 (с, 1H).</p>
65	<p>6-циклобутокси-N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 111).</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74A)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (27,3 мг, 43%); ЖХМС m/z = 510,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: = 9,02 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,24 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,38 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,62-5,56 (м, 1H), 5,09-4,96 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,67-2,62 (м, 4H), 2,51-2,49 (м, 2H), 2,35-2,33 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 1H).</p>
66	<p>6-циклобутокси-N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-</p>

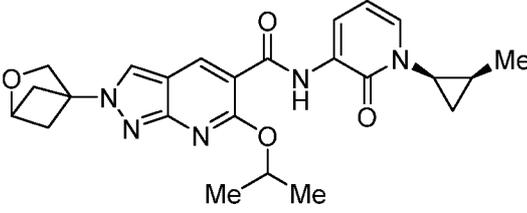
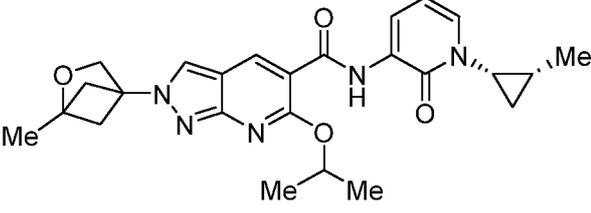
	<p>карбоксамид</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 6-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 111)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1<i>H</i>)-он (получение 75А)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (27,3 мг, 43%); ЖХМС <i>m/z</i> = 510,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,59 (дд, <i>J</i> = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,24 (дд, <i>J</i> = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,38 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 5,62-5,56 (м, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,67-2,62 (м, 4H), 2,51-2,49 (м, 2H), 2,35-2,33 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,52-1,50 (м, 1H).</p>
67	<p>N-(1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 23)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1<i>H</i>)-она гидрохлорид (получение 77)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (17 мг, 40%); ЖХМС <i>m/z</i> = 519,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 8,70-8,60 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,39 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,76 (с, 2H),</p>

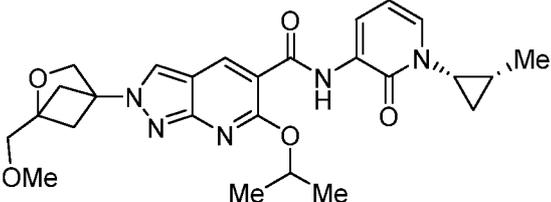
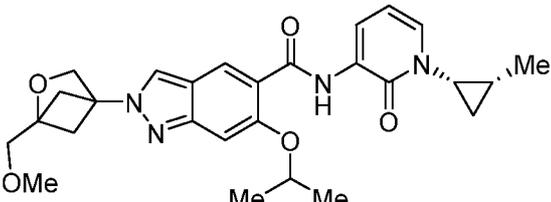
	3,44 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,59 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,55-1,50 (м, 1H), 1,40-1,30 (м, 1H).
68	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 87)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 77)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (25,4 мг, 17%); ЖХМС m/z = 453,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,65 (с, 1H), 8,62 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,38 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,40 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,07-4,98 (м, 1H), 4,98-4,94 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,44-3,39 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 2H), 2,36-2,31 (м, 2H), 1,60 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,58-1,54 (м, 1H), 1,54-1,50 (м, 1H).</p>
69	<p>2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 86)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 74А)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (34,9 мг, 61%); ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,64 (с, 1H), 8,56 (дд, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,29 (дд, J = 6,5, 1,5 Гц,</p>

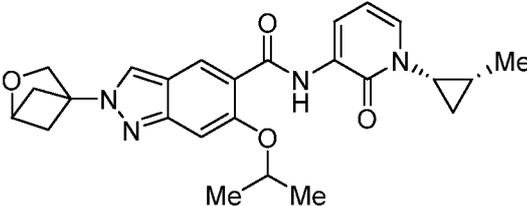
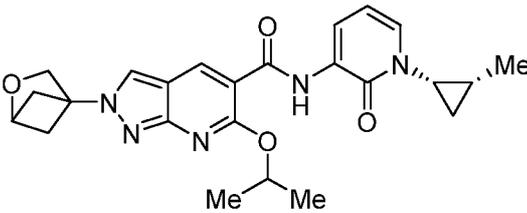
	<p>1H), 7,16 (с, 1H), 6,35 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,43-2,37 (м, 2H), 1,61 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,28-1,24 (м, 4H), 1,16-1,12 (м, 1H), 0,97-0,93 (м, 1H).</p>
70	<p>2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>Абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 86)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 75A)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (33,3 мг, 58%); ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,64 (с, 1H), 8,56 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,29 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,35 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,01-4,97 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,60-2,54 (м, 2H), 2,43-2,37 (м, 2H), 1,61 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,28-1,24 (м, 4H), 1,16-1,11 (м, 1H), 0,96-0,93 (м, 1H).</p>
71	<p>6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 6)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 72)</p>

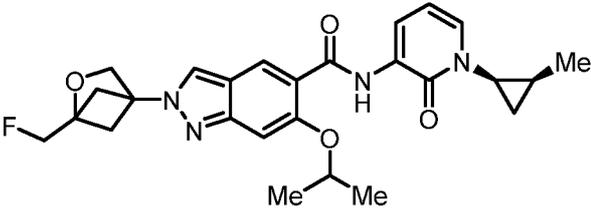
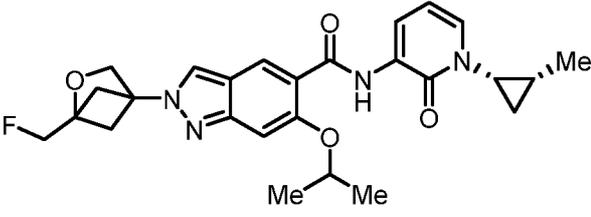
	<p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (26,3 мг, 60%); ЖХМС $m/z = 464,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,99 (с, 1 H), 8,61 (д, $J = 6,0$ Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 7,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 6,40 - 6,36 (м, 1 H), 5,83-5,74 (м, 1 H), 4,17 (с, 2 H), 3,48-3,43 (м, 1 H), 2,42-2,40 (м, 2 H), 2,29-2,27 (м, 2 H), 1,61 (д, $J = 6,0$ Гц, 6 H), 1,56 (с, 3 H), 1,51-1,43 (м, 1 H), 1,30-1,24 (м, 1 H), 0,88-0,85 (м, 1 H), 0,84 (д, $J = 6,4$ Гц, 3 H).</p>
72	<p>6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 23)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 72)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (13,1 мг, 26%); ЖХМС $m/z = 492,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,97 (с, 1 H), 8,59 (д, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 7,30 (д, $J = 6,0$ Гц, 1 H), 6,39-6,35 (м, 1 H), 5,82-5,72 (м, 1 H), 4,20 (с, 2 H), 3,75 (с, 2 H), 3,47 (с, 1 H), 3,44 (с, 3 H), 2,50-2,48 (м, 2 H), 2,34-2,32 (м, 2 H), 1,61 (д, $J = 6,0$ Гц, 6 H), 1,48-1,46 (м, 1 H), 1,30-1,26 (м, 1 H), 0,91-0,86 (м, 1 H), 0,83 (д, $J = 6,4$ Гц, 3 H).</p>
73	<p>6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-</p>

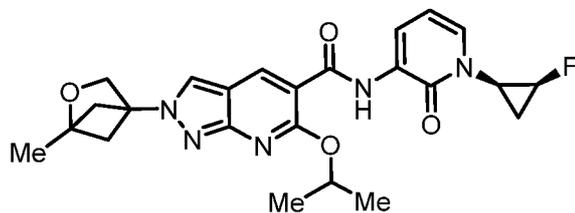
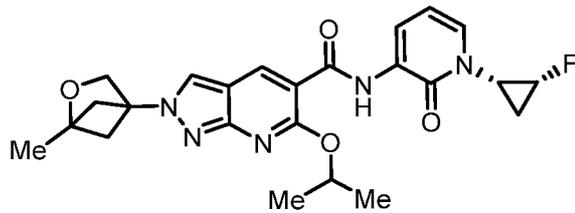
	<p>оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 27)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 72)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (15 мг, 26%); ЖХМС m/z = 493,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,30-8,40 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,31 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,39 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,50-3,40 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,65-1,60 (м, 6H), 1,50-1,45 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 2H), 0,84 (д, J = 6,4 Гц, 3H).</p>
74	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 87)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 72)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (19,9 мг, 45%); ЖХМС m/z = 449,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,63-8,60 (м, 2 H), 8,51 (с, 1 H), 7,31 (д, J = 6,0 Гц, 1 H), 7,16 (с, 1 H), 6,40-6,37 (м, 1 H), 4,99-4,92 (м, 1 H), 4,70 (с, 1 H), 4,13 (с, 2 H), 3,46-3,41 (м, 1 H), 2,53-2,52 (м, 2 H), 2,33-2,31 (м, 2 H), 1,60 (д, J = 6,0 Гц, 6 H), 1,50-1,48 (м, 1 H), 1,46-1,44 (м, 1 H), 0,91-0,86 (м, 1 H), 0,84 (д, J = 6,4 Гц, 3 H).</p>
75	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>

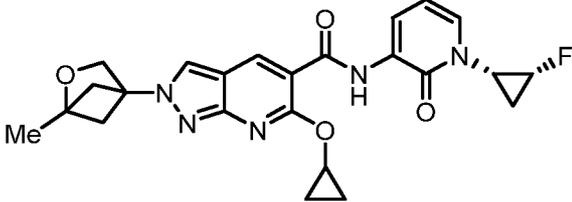
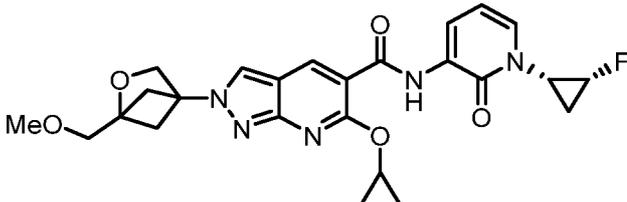
	 <p>RCO₂H: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 67)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1<i>H</i>)-он (получение 72)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (19 мг, 32%); ЖХМС <i>m/z</i> = 450,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 9,01 (с, 1H), 8,62 (дд, <i>J</i> = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,33 (дд, <i>J</i> = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,39 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,84-5,76 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,56-2,50 (м, 2H), 2,35-2,29 (м, 2H), 1,62 (дд, <i>J</i> = 6,0, 4,5 Гц, 6H), 1,52-1,43 (м, 1H), 1,31-1,25 (м, 1H), 0,88-0,84 (м, 4H).</p>
76	<p>6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 6)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1<i>H</i>)-она гидрохлорид (получение 73)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (15 мг, 34%); ЖХМС <i>m/z</i> = 464,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 8,96 (с, 1H), 8,58 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,30 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,38-6,34 (м, 1H), 5,81-5,72 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,46 - 3,41 (м, 1H), 2,40-2,39 (м, 2H), 2,27-2,26 (м, 2H), 1,61 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 6H), 1,55 (с, 3H), 1,51-1,46 (м, 1H), 1,27-1,25 (м, 1H), 0,86 - 0,84 (м, 1H), 0,83 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H).</p>
77	<p>6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-</p>

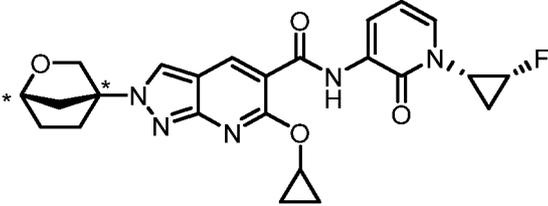
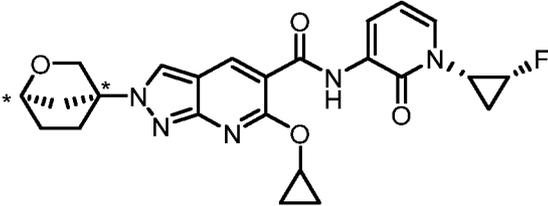
	<p>3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 23)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1<i>H</i>)-она гидрохлорид (получение 73)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (15 мг, 30%); ЖХМС <i>m/z</i> = 464,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 8,99 (с, 1 H), 8,60 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 7,32 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1 H), 6,40 - 6,36 (м, 1 H), 5,83-5,73 (м, 1 H), 4,20 (с, 2 H), 3,76 (с, 2 H), 3,46 (с, 1 H), 3,42 (с, 3 H), 2,51-2,49 (м, 2 H), 2,34-2,32 (м, 2 H), 1,61 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 6 H), 1,47-1,45 (м, 1 H), 1,30-1,26 (м, 1 H), 0,91-0,86 (м, 1 H), 0,83 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3 H).</p>
78	<p>6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-<i>N</i>-(1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (получение 27)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1<i>H</i>)-она гидрохлорид гидрохлорид (получение 73)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (20,9 мг, 37%); ЖХМС <i>m/z</i> = 493,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 8,30-8,40 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,31 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,39 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,50-3,40 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,65-1,60 (м, 6H), 1,50-1,45 (м, 1H),</p>

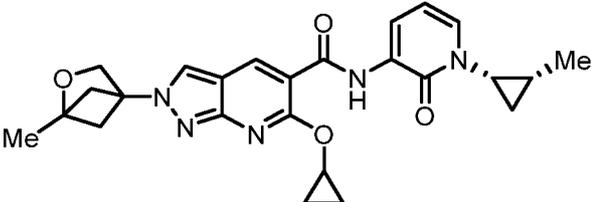
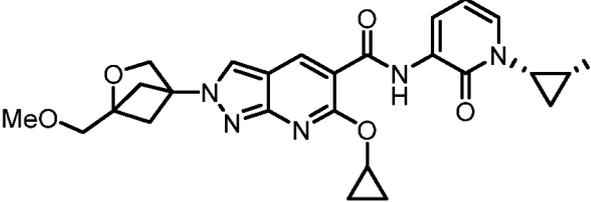
	1,30-1,20 (м, 2H), 0,84 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
79	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 87)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 73)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-А; белое твердое вещество (16 мг, 36%); ЖХМС m/z = 449,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,63 - 8,61 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,30 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,40-6,37 (м, 1H), 5,01-4,92 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,54-2,53 (м, 2H), 2,33-2,31 (м, 2H), 1,60 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,50-1,48 (м, 1H), 1,46-1,42 (м, 1H), 0,91-0,86 (м, 1H), 0,84 (д, J = 6,4 Гц, 3H).</p>
80	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 67)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 73)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (21 мг, 35%); ЖХМС m/z = 450,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,01 (с, 1H), 8,62 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,33 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,83-5,76 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,35-2,28 (м, 2H), 1,62 (дд, J = 6,0,</p>

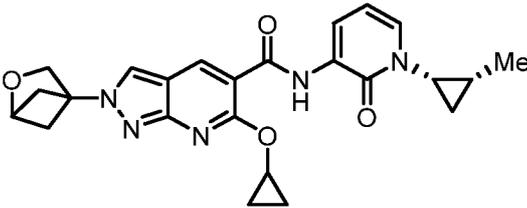
	4,5 Гц, 6H), 1,52-1,43 (м, 1H), 1,31-1,25 (м, 1H), 0,89-0,84 (м, 4H).
81	<p>2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 86)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 72)</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (35 мг, 60%); ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,64-8,61 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,39 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,43-2,38 (м, 2H), 1,60 (дд, J = 8,0, 6,0 Гц, 6H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,29-1,25 (м, 1H), 0,88-0,83 (м, 4H).</p>
82	<p>2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота (получение 86)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 73).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (26 мг, 45%); ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,64-8,61 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,39 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,43-2,38 (м, 2H), 1,60 (дд, J = 8,0, 6,0</p>

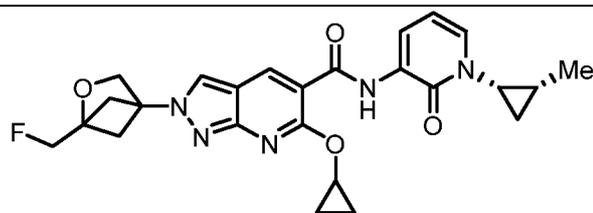
	Гц, 6H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,29-1,26 (м, 1H), 0,88-0,83 (м, 4H).
83	<p>N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 6)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (54,8 мг, 74%); ЖХМС m/z = 468,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,99 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,37 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 6,38 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,81-5,75 (м, 1H), 5,05-4,85 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,42-2,40 (м, 2H), 2,28-2,26 (м, 2H), 1,61 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,56-1,52 (м, 5H).</p>
84	<p>N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 6)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 77).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (66,2 мг, 90%); ЖХМС m/z = 468,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,99 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,37 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,81-5,75 (м, 1H), 5,06-4,85 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,42-2,40 (м, 2H), 2,28-2,26 (м, 2H), 1,61 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,56-1,52 (м, 5H).</p>

85	<p>6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 106)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 77).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (40,6 мг, 68%); ЖХМС m/z = 466,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,01 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,38 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,08-4,94 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,46-3,38 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,30-2,27 (м, 2H), 1,59-1,51 (м, 5H), 1,26-1,21 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 2H).</p>
86	<p>6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 107)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 77).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (13,4 мг, 23%); ЖХМС m/z = 496,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: = 9,02 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,38 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 6,40</p>

	(т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05-4,93 (м, 1H), 4,73-4,70 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,43-3,40 (м, 1H), 2,53-2,50 (м, 2H), 2,36-2,34 (м, 2H), 1,59-1,52 (м, 2H), 1,24-1,22 (м, 2H), 0,96-0,93 (м, 2H).
87	<p>2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>*абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 112, произвольно заданная стереохимия)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 77).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (14,7 мг, 25%); ЖХМС m/z = 466,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,06-4,92 (м, 1H), 4,73-4,69 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 4,03 (дд, J = 6,5 Гц, 3,5 Гц, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,39-2,34 (м, 2H), 2,29-2,27 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,26-1,21 (м, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H).</p>
88	<p>2-((1R,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>*абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 2-((1R,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 113, произвольно заданная стереохимия)</p>

	<p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 77).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (10,1 мг, 17%); ЖХМС m/z = 466,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,59 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,40 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,06-4,92 (м, 1H), 4,73-4,69 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 4,05-4,02 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,39-2,34 (м, 2H), 2,29-2,25 (м, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,26-1,21 (м, 2H), 0,67-0,82 (м, 2H).</p>
89	<p>6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 106)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 73).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (36 мг, 48%); ЖХМС m/z = 448,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,60 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,32 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,73-4,70 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 2H), 2,33-2,31 (м, 1H), 1,51-1,44 (м, 1H), 1,30-1,25 (м, 2H), 1,23-1,16 (м, 2H), 0,98-0,93 (м, 2H), 0,85 (д, J = 6,0 Гц, 3H).</p>
90	<p>6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p> 

	<p>RCO₂H: 6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 107)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 73).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (33,8 мг, 48%); ЖХМС m/z = 492,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,01 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,38 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 4,73-4,69 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,48-3,44 (м, 4H), 2,54-2,48 (м, 2H), 2,37-2,33 (м, 2H), 1,51-1,45 (м, 1H), 1,30-1,26 (м, 1H), 1,24-1,20 (м, 2H), 0,98-0,92 (м, 2H), 0,88-0,86 (м, 1H), 0,84 (д, J = 6,5 Гц, 3H).</p>
91	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>RCO₂H: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 108)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 73).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (36 мг, 48%); ЖХМС m/z = 448,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,32 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,73-4,70 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,55-2,53 (м, 2H), 2,33-2,31 (м, 2H), 1,51-1,44 (м, 1H), 1,30-1,25 (м, 2H), 1,24-1,17 (м, 2H), 0,98-0,93 (м, 2H), 0,85 (д, J = 6,0 Гц, 3H).</p>
92	<p>2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>



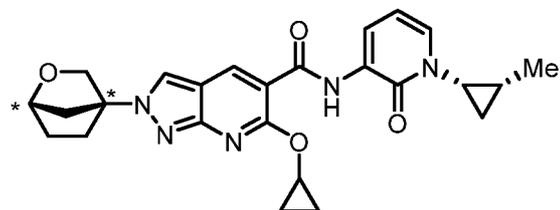
RCO₂H: 6-циклопропокси-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 110)

RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 73).

Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (18 мг, 31%); ЖХМС m/z = 480,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,32 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 3H), 4,25 (с, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 4H), 1,00-0,90 (м, 2H), 0,84 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

93

2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

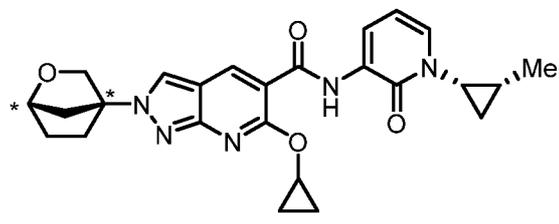


*абсолютная произвольно заданная стереохимия

RCO₂H: 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 112, произвольно заданная стереохимия)

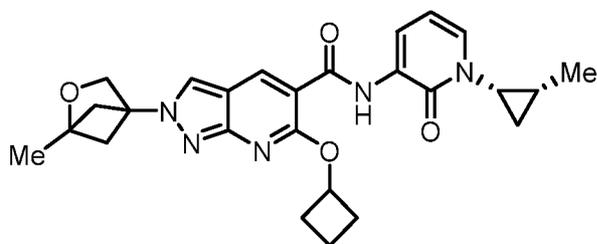
RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 73).

Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (12,5 мг, 21%); ЖХМС m/z = 462,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,03 (с, 1H), 8,61 (м, J = 7,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,34 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,40 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 2H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 3H), 1,00-0,90 (м,

	2H), 0,85-0,70 (м, 4H).
94	<p>2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>  <p>*абсолютная произвольно заданная стереохимия</p> <p>RCO₂H: 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (получение 112, произвольно заданная стереохимия)</p> <p>RNH₂: 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 73).</p> <p>Препаративная ВЭЖХ-В; белое твердое вещество (13,8 мг, 23%); ЖХМС m/z = 462,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,01 (с, 1H), 8,61 (м, J = 7,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,33 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 2H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 3H), 1,00-0,90 (м, 2H), 0,85-0,70 (м, 4H).</p>

Пример 95. 6-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

5



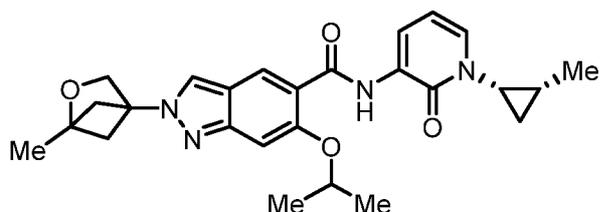
6-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту (получение 11, 51,9 мг, 0,158 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и HATU (59,9 мг, 0,158 ммоль) и DIPEA (61,1 мг, 0,473 ммоль) добавляли, затем 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 73, 25,9 мг, 0,158

10

ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Неочищенное вещество очищали с помощью RP/HPLC, используя градиент 5-70% ACN, вода в основных условиях с получением 6-циклобутоксид-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-

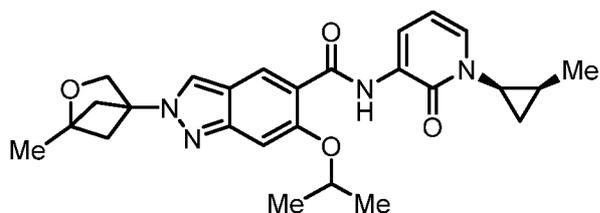
5 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид. ЖХМС m/z = 476,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,87 (с, 1H), 10,93-10,76 (м, 1H), 8,98-8,64 (м, 1H), 8,52-8,44 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 6,34-6,23 (м, 1H), 5,50-5,43 (м, 1H), 4,12-3,91 (м, 2H), 3,39-3,30 (м, 2H), 2,59-2,51 (м, 2H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,50-1,45 (м, 3H),
10 1,41-1,26 (м, 1H), 1,18-1,10 (м, 1H), 0,91-0,82 (м, 1H), 0,77-0,70 (м, 3H).

Пример 96. 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



15 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (выход) получали из 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (получение 49) и 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-
20 2(1H)-она (получение 73) с использованием способа, аналогичного способу, описанному для примера 95. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ-С. ЖХМС m/z = 463,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,84 (с, 1H), 8,67-8,47 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,27 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,29 (т, J=7,27 Гц, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,42-3,34 (м, 1H), 2,38 (д, J=4,36 Гц, 2H), 2,17 (д, J=4,36 Гц, 2H), 1,53-1,46 (м, 9H), 1,42-1,32 (м, 1H), 1,14 (к, J=8,48
25 Гц, 1H), 0,84 (к, J=5,57 Гц, 1H), 0,74 (д, J=6,54 Гц, 3H).

Пример 97. 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (19 мг, 26%) получали из 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (получение 49) и 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она (получение 72) с использованием способа, аналогичного способу, описанному для примера 96. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ-С. ЖХМС $m/z = 463,3 [M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,46-8,67 (м, 2H), 7,30 (шир. д, $J=7,27$ Гц, 1H), 7,26 (шир. с, 1H), 6,29 (т, $J=7,27$ Гц, 1H), 4,97 (тд, $J=5,90, 12,17$ Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,44-3,36 (м, 2H), 2,38 (шир. д, $J=3,63$ Гц, 2H), 2,17 (д, $J=4,36$ Гц, 2H), 1,53-1,47 (м, 9H), 1,36 (тд, $J=6,99, 14,35$ Гц, 1H), 1,14 (к, $J=7,27$ Гц, 1H), 0,83 (шир. д, $J=5,09$ Гц, 1H), 0,74 (д, $J=6,54$ Гц, 3H).

15 АНАЛИЗЫ

Соединения по настоящему изобретению оценивали на их способность ингибировать активность IRAK4. Ингибирующие свойства описанных в данном документе соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены тестированием в любом из следующих анализов.

20

1. Биохимический анализ

2-часовой биохимический анализ 1 мМ АТФ использует формат MesoScale Detection (MSD). Киназная реакция была основана на фосфорилировании IRAK4 меченного биотином пептида (последовательность петли активации IRAK1 360-389).

25 Киназную реакцию в 30 мкл проводили в лунках 384-луночного полипропиленового аналитического планшета с 100 пМ IRAK4, 1,6 мкм биотинилированного пептидного субстрата и 1 мМ АТФ в 50 мМ Hepes, pH 7,5, 60 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 0,25 мМ MnCl₂, 2 мМ DTT, 0,01% БСА, 0,01% БСА и 1% ДМСО (из маточного раствора соединения в ДМСО), в течение 2 часов при комнатной температуре. Активность гасили 11 мкл 70 мМ EDTA, pH 8.

30

Чтобы обнаружить фосфорилированный биотинилированный пептидный субстрат, 30 мкл реакционной смеси добавляли в эквивалентные лунки 384-луночного планшета MesoScale,

покрытого стрептавидином (Meso Scale Discovery #L21SA-1). После 1 часа инкубации планшета в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывали 3 раза 50 мМ Трис, рН 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20. Затем в каждую лунку добавляли объем 25 мкл 1:500 поликлональных кроличьих антител против Р-треонина плюс 1:500 козьих антител против кроличьих сульф-меток (Meso Scale Discovery R32AB-1) в 50 мМ Трис, рН 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20 плюс 2% БСА. После 1 часа инкубации планшета в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывали 3 раза 50 мМ Трис, рН 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20. Объем 40 мкл 2-кратного буфера считывания MSD (Meso Scale Discovery R92TC-1) добавляли в каждую лунку, и планшет немедленно считывали в считывающем устройстве для планшетов MSD (Meso Scale Discovery).

2. Процедура анализа MDR1-MDCK

- В анализе использовали клетки MDCK человека, трансфицированные MDR1 (линия клеток NIH, лицензированная Absorbment Systems).
- Соединения тестировали при концентрации 1 мкМ, приготовленной в транспортном буфере (сбалансированный солевой раствор Хэнка с HEPES)
- Клетки MDR1-MDCK культивировали в течение 7 дней в 96-луночных планшетах для вставки трансвеллов (Corning). Планшеты для вставки промывали перед анализом и измеряли TEER (трансэпителиальное электрическое сопротивление, ТЭЭС).
- В эти планшеты загружали 85 мкл раствора тестируемого соединения для переноса А-В и 260 мкл для переноса В-А в соответствующий отдел донора. Объем приемного буфера (буфер переноса с добавлением 1% БСА) в соответствующем приемном отделе составлял 250 мкл и 75 мкл.
- 10 мкл образцов отбирали из отдела донора (момент времени $T = 0$)
- Аналитические планшеты инкубировали в течение 120 минут.
- Через 120 минут (момент времени $T = 120$) брали образцы из соответствующего отдела донора (10 мкл) и приемного отдела (50 мкл).
- После добавления 40 мкл буфера переноса с БСА к донорским образцам разрушающий раствор (ацетонитрил с внутренним стандартом, 110 мкл) добавляли ко всем образцам.
- После центрифугирования 50 мкл супернатанта переносили в отдельный планшет и смешивали с 50 мкл воды.
- Образцы анализировали с использованием ЖХ-МС/МС в сочетании с высокопроизводительной системой ввода.

- Соотношения площади аналита/внутреннего стандарта использовались для оценки кажущейся проницаемости (P_{app}), коэффициента эффлюкса и восстановления массы на основе приведенных ниже уравнений.

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

5 Массовый баланс = $100 \times ((V_r \times C_r^{final}) + (V_d \times C_d^{final})) / (V_d \times C_E)$

Где:

dC_r/dt — совокупная концентрация в приемном отделе в зависимости от времени в мкМ с⁻¹

V_r —объем приемного отдела в см³

10 V_d — объем отдела донора в см³

A - площадь вставки (0,143 см² для 96-луночной вставки)

C_E — расчетная экспериментальная концентрация (время = 0) дозирочного раствора

C_r^{final} — концентрация приемника в конце инкубационного периода

C_d^{final} — концентрация донора в конце инкубационного периода.

15

3. Анализ растворимости.

Получение и подготовка образца:

- Образцы получали в виде исходных растворов 10 мМ ДМСО для анализа растворимости с помощью хемилюминесцентного обнаружения азота (CLND).
- Заморожены на сухом льду в 96-луночных планшетах.
- Перед установкой: разморозить, отцентрифугировать и обработать ультразвуком на водяной бане для облегчения растворения.

Подготовка буфера:

- 25
- Калий-фосфатный буфер, pH 6,8
 - 0,2 М фосфата калия, одноосновный раствор готовили путем растворения 27,22 г/л одноосновного фосфата калия в воде.
 - 62,5 мл 0,2 М раствора одноосновного фосфата калия переносили в мерную колбу вместимостью 250 мл.
- 30
- В мерную колбу на 250 мл добавляли 28 мл 0,2 н. раствора NaOH.
 - Воду добавляли для доведения до объема
 - Конечный pH был измерен

Установка анализа кинетической растворимости:

- 35
- Разбавьте исходный раствор 10 мМ DMSO в 50 раз в буфере (2% DMSO) в 1 лунке

планшета для фильтрации растворимости Millipore.

- Поликарбонатная фильтрующая мембрана 0,45 мкм
 - Закройте фильтрующую пластину термосвариваемой пленкой.
 - Инкубируйте на ротационном шейкере
- 5
- 24 часа при температуре окружающей среды
 - После инкубации снимите пломбу и пропылесосьте фильтр, собирая фильтрат.
 - Запечатайте пластину для сбора, содержащую фильтраты для анализа.

Анализ кинетической растворимости:

- 10
- Введите фильтраты в детектор азота для количественного определения на автоматизированной рабочей станции обнаружения (ADW) компании Analiza.
 - Результаты растворимости получены в мкг/мл

4. Анализ Крив

15 *Общий протокол исследования фармакокинетики in vivo (не GLP)*

In vivo

Для оценки коэффициента распределения мозг-плазма (Кр) дозирующий раствор вводили животным внутривенно при постоянной скорости потока в течение 4-24 часов. Образцы крови собирали серийно во время инфузии, а образцы спинномозговой жидкости и

20

головного мозга собирали в конце инфузии.

Для характеристики фармакокинетических свойств дозирующий раствор вводили животным через желудочный зонд или парентерально. Образцы крови собирали после введения. Другие биологические образцы, включая ткани, желчь, мочу и фекалии, могут быть собраны во время или в конце исследования, если это необходимо.

25 Все эксперименты на животных проводились в соответствии с внутренними протоколами животных.

Биоанализ

Образцы тканей обычно гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) с

30

использованием разрывателя шариков.

Образцы ЦСЖ обычно разбавляли 8% BSA в PBS для предотвращения неспецифического связывания. В качестве суррогатной матрицы используется искусственная ЦСЖ (иЦСЖ).

При необходимости дозированные растворы добавляли в плазму для анализа.

Калибровочные кривые были получены путем внесения анализируемых веществ в холостые

35

матрицы, которые обрабатывались вместе с образцами плазмы, гомогената ткани и/или

спинномозговой жидкости путем осаждения белка с использованием подходящего органического растворителя (например, ацетонитрила и метанола), содержащего общие аналоги внутренних стандартов (например, верапамил, хризин и глибурид). Сопоставление матриц использовалось при анализе нескольких матриц в одном прогоне. Образцы выше
5 верхнего предела количественного определения (ULOQ) необходимо было развести до диапазона калибровки с использованием метода разбавления до или после экстракции.

Обработанные образцы были проанализированы с помощью ЖХ-МС/МС с использованием подходящего метода, работающего в пределах приемлемой чувствительности, селективности, точности и правильности. Чтобы аналитический цикл был принят, более
10 75% калибровочных стандартов на кривых двойной калибровки должны быть в пределах 20 % от номинальных концентраций.

При необходимости могут использоваться биоаналитические методы для конкретных соединений или исследований, которые отклоняются от типичной процедуры, что будет задокументировано в протоколе конкретного исследования, включенном в загрузку
15 данных.

PK

Концентрации в плазме крови анализировали с помощью некомпартментного анализа (NCA) с использованием подгонки «Linear up log down» для получения основных фармакокинетических параметров, которые включают, помимо прочего, объем
20 распределения (Vd), максимальную концентрацию (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадь под кривой (AUC), период полувыведения (t_{1/2}), клиренс (CL) и биодоступность (F). PK-параметры нормализовали к скорректированной дозе при проведении анализа дозируемого раствора.

Концентрации в мозге сравнивали с концентрациями в плазме в соответствующий момент
25 времени для расчета коэффициента распределения (K_p).

Коэффициент распределения несвязанного лекарственного средства (K_{piu}), определяемый как отношение распределения несвязанного лекарственного средства через гематоэнцефалический барьер, рассчитывали с использованием следующего уравнения:

$$K_{piu} = \frac{C_b \times F_{ub}}{C_p \times F_{up}}$$

30 *C_b*: измеренная общая концентрация лекарственного средства в головном мозге

F_{ub}: несвязанная фракция лекарственного средства в головном мозге

C_p: измеренная общая концентрация лекарственного средства в плазме

F_{up}: несвязанная фракция лекарственного средства в плазме

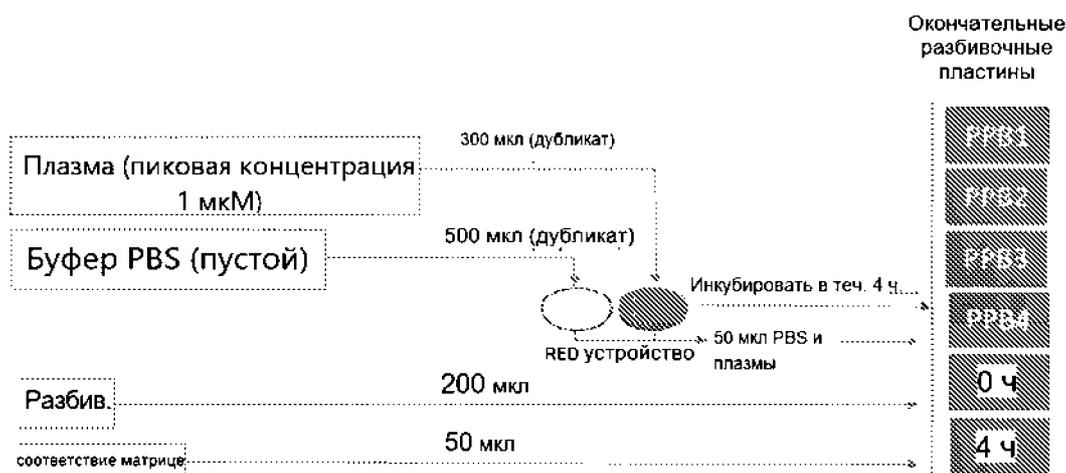
При необходимости могут использоваться РК-анализ для конкретных соединений или

исследований, который отклоняется от типичной процедуры, что будет задокументировано в протоколе конкретного исследования, включенном в загрузку данных.

Определение несвязанной фракции (F_u):

Несвязанную фракцию тестируемого соединения определяли на основании протоколов, описанных ниже.

5



Фиг 1: Схема буферных растворов плазмы и PBS, включая объемы на пластинах RED и аликвоты на разбивочных пластинах.

- 1) Разбавьте исходный 10 мМ тестируемый образец до 125 мкМ, добавив 5 мкл к общему объему 395 мкл раствора растворителя (100% ацетонитрил) в 1 мл 96-луночного планшета (Waters 186002481 Милфорд, Массачусетс). Убедитесь, что соединения находятся в растворе.
- 2) Разморозьте замороженную (крысиную, человеческую, мышиную, собачью и/или обезьянью) плазму (BIOIVT, Вестбери, Нью-Йорк) и нагрейте буфер PBS в теплой (37°C) водяной бане.
 - Разбавьте 125 мкМ растворов испытуемого образца, добавив 8 мкл к конечному объему 992 мкл плазмы, чтобы получить конечную концентрацию 1 мкМ в 2 мл 96-луночном планшете (Costar 3961). Тщательно перемешайте.
 - Этот раствор с меченой плазмой показан на фиг. 1.
- 3) Подготовьте охлажденный «разбивочный раствор» внутреннего стандарта в растворе растворителя.
 - Пипеткой внесите 200 мкл 25 нг/мл раствора внутреннего стандарта CPDPX (8-циклопентил-1,3-дипропилксантин, Sigma-Aldrich, C101) в растворе растворителя ацетонитрил/метанол 1:1 в 1 мл 96-луночный планшет.
 - Охладите на льду или охладите до 4°C.
 - Этот раствор становится разбивочной пластиной на фиг. 1.

- 4) Из оставшейся меченой плазмы удалите 50 мкл ($T = 0$ ч) каждого образца плазмы и поместите в разбивочную пластину, содержащую 200 мкл. Для соответствия матрице добавьте 50 мкл пустого буфера к разбитому образцу (аналогично образцам РРВ). Поддерживайте оставшуюся меченую плазму при 37°C в течение 4 часов.
- 5) 5) Перенесите 500 мкл подогретого буфера PBS на белую сторону устройства RED (Thermo Scientific, Rockford IL, базовая пластина № по каталогу 89811, вставка № по каталогу 89810) и 300 мкл меченой плазмы на соответствующую сторону красного кольца устройства RED.
- 6) Накройте все планшеты устройства RED крышкой и перенесите их в инкубатор с температурой 37°C в среде с 5% CO_2 и встряхивайте при 200 об./мин. в течение 4 часов.
- 7) Прекращение реакции через 4 часа:
- Добавьте 50 мкл образца (образец плазмы или буфера) и 50 мкл противоположной пустой матрицы (добавьте пустой буфер к образцам плазмы и пустую плазму к образцам буфера) на разбивочные пластины (такие же, как указано выше) на разбивочную пластину, содержащую 200 мкл. Тщательно перемешайте разбивочную пластину.
 - Из оставшейся меченой плазмы удалите 50 мкл ($T = 4$ часа) каждого образца плазмы и поместите в разбивочную пластину. Для соответствия матрице добавьте 50 мкл пустого буфера к разбитому образцу (аналогично образцам, связывающим белок).
 - Отцентрифугируйте разбивочную пластину при 3900 об./мин. в течение 10 минут при 4°C (Eppendorf Centrifuge 5810R, Гамбург, Германия).
- 8) Получение образцов ЖХ/МС/МС:
- Перенесите 30 мкл супернатанта из разбивочных пластин в 384-луночные планшеты, содержащие 120 мкл 0,1 муравьиной кислоты в соотношении вода:ацетонитрил 90:10, используя способ РРВ 96–384 Pretty на Tecan. Введите в ЖХ/МС.
 - Объемы и состав разбавителя можно регулировать в зависимости от чувствительности прибора (ЖХ-МС/МС) и чувствительности испытуемого образца, растворимости и полярности, чтобы обеспечить надлежащий сигнал и удержание испытуемых образцов в пределах линейных ограничений прибора.
- 9) Стандартная кривая
- Подготовьте стандартную кривую объединенных испытуемых образцов, обработанных таким же образом, как и реакционные образцы, с использованием плазмы и буфера.
- 10) Обработка и анализ данных
- Multiquant будет выбрано приложение, используемое для обработки данных для РРВ.
- Уравнения:
- Уравнение 1. Расчет % свободного (% РРВ_{unb})

% свободного = (PAR на стороне буфера/PAR на стороне плазмы)*100

PAR - коэффициент площади пика (PAR)

Fu = % свободного/ 100

Fu = несвязанная фракция

5 Уравнение 2. Окончательный расчет с использованием коэффициента разбавления (D)

Эта формула коэффициента разбавления используется только в случае разбавления ткани или плазмы.

5. Анализ связывания SPR

10 **белок IRAK4.** N-концевой меченый His-TEV-AVI каталитический домен человеческого IRAK4 (а.о. 163-460) коэкспрессировали с Bir A в клетках насекомых и очищали до >95% гомогенности с помощью комбинации Ni-NTA аффинной хроматографии, ионно-обменной и эксклюзионной хроматографии. Фосфорилирование и монобиотинилирование очищенного IRAK4 подтверждали масс-спектрометрическим анализом.

15 **IRAK4 SPR.** IRAK4 SPR устанавливали на Biacore T200 или S200 с использованием набора Biotin CAPture (Cytiva). Вкратце, очищенный IRAK4 в буфере для захвата (25 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM TCEP, pH 7,4) захватывали на поверхность сенсора CAP посредством взаимодействия биотина со стрептавидином. Типичный уровень захвата составляет от 1000 до 2000 RU. Кинетику связывания соединения с IRAK4 исследовали с использованием рабочего буфера (25 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM TCEP, 2% DMSO, pH 7,4). Серийно разведенные соединения вводили со скоростью 50 мкл/мин. в одиночном цикле для 60-секундной ассоциации каждой инъекции с последующей 360-секундной диссоциацией в конце. Данные были приспособлены к глобальной модели взаимодействия 1:1.

25 Данные для примеров

Номер примера	IRAK4 IC ₅₀	MDR1-MDCK_коэффициент эффлюкса	Растворимость pH 6,8 (мкг/мл)	Кри,и головного мозга	Период полувыведения связывания IRAK4 SPR (мин.)
1	0,9		70,95		
2	0,4	1,58	51,7	0,9	52,85
3	0,5	1,59	7,9		
4	0,4	6,36	42,97	0,4	

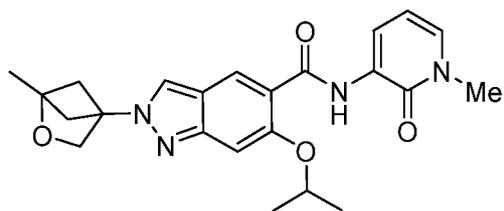
5	0,2	4,88	45,6	0,8	
6	0,4	1,59	5,57		
7	0,7	1,43	10,28		
8	0,3	2,57	15,87	0,7	54,4
9	0,3	3,26	18,7	0,8	80,4
10	0,2	3,4	22,68	0,6	73,4
11	0,2	4,8	36,01	0,9	
12	0,5	2,82	67,7	0,7	
13	0,7	3,41	19,8		
14	1,4	2,27	43		
15	0,5	1,4		0,9	
16	0,2	2,09	44,6		
17	0,2	2,6	50,4	0,5	
18	4,3	1,31			
19	6,6	1,91			
20	4,0	2,26			
21	1,1	3,33			
22	27,0	1,03			
23	1,3	1,15			
24	0,4	2,53	5,53		
25	0,3	2,71	29,2		
26	7,3	4,05	1,6		
27	0,1	5,38	1,2	0,7	
28	0,4	4,72	2,7		
29	0,2	2,79	74,2		
30	0,2	2,58		0,6	
31	0,2	2,5	61,8		
32	0,2	4,18	16		40,4
33	3,1	4,15	6,6		
34	0,1	3,8	24,9	0,7	108
35	0,2		65,7		44,7
36	12,0	2,96	69,5		
37	0,2	2,71	56		186
38	0,3	1,29	1,7		

39	0,5	1	2,3		
40	0,4	1,32	19,89	0,8	
41	0,2	1,71	19,69	0,9	31,6
42	0,5	2,5	2,8		
43	1,4	1,82	1,8		
44	1,1	1,84	1,9		
45	1,3	0,73	1,2		
46	0,4	0,88	0,2		
47	0,2	2,04	1,09	1,6	54
48	0,2	1,73	1,48		58
49	0,1	9,67	62,3	0,4	
50	0,1	2,75	40,5	0,4	138
51	0,1	3,47	42,3	0,4	139
52	0,2	5,16	38,4	0,3	70,7
53	9,0	6,21			
54	0,6	1,77	66,5		
55	0,8	3,71	60,5		
56	0,8	3,31	63,9		
57	1,7	2,39			
58	1,5	4,05	52,3		
59	0,5	1,59	55,4	1,3	
60	0,5	1,75	52,9		
61	0,5	1,43	51,5		
62	0,6	1,6	56,1		
63	0,5	5,06	58,8		
64	0,4	4,35	58,9		47,2
65	0,8	3,22	13		
66	0,8	3,38	12,3		
67	0,4	5,31	34		
68	0,2	8,61	45,3	0,4	
69	0,5	1,74	8,2	0,7	
70	2,3	1,59			
71	22,2	1,8			
72	27,4	2,69			

73	43,2	1,51			
74	26,5	2,07			
75	36,9	3,63			
76	0,2	1,41	53	0,9	119
77	0,4	2,09	51	0,9	
78	0,7	2,05	36,1		
79	0,8	2,56	55,8		
80	0,5	4,42	32,4	1,0	
81	37,0	1,95			
82	0,7	2,17	33,8		
83	2,6	4,48	16,7		
84	0,4	3,06	15,8		
85	0,2	7,21	20,1	0,3	48
86	0,2	18,74	13,9		74
87	0,2	7,93	62,4		
88	0,2	9,11	59,3	0,2	
89	0,9	2,28	38,1		
90	1,1	5,39	65,2		
91	1,1	5,09	46,7		
92	1,7	5,77	12,8		
93	0,5	2,5	47,6		
94	0,6	2,73	14,7		
95	0,8	1,09	48,3		
96	0,2	1,4	13,6		
97	83,4	2,25			

СОЕДИНЕНИЯ-ПРЕПАРАТЫ СРАВНЕНИЯ

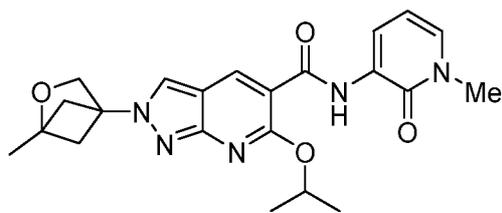
Препарат сравнения 1А: 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



5

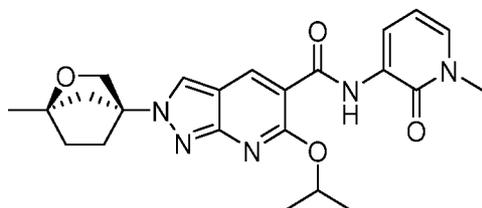
Препарат сравнения 1В: 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-(1-

метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение, 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид, получали из 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 6] и 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она способом, подобным способу, описанному для примера 9. ЖХМС (ESI) m/z 424,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm = 9,00 (с, 1 H), 8,60 (д, $J = 7,5$ Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 7,35 (д, $J = 6,5$ Гц, 1 H), 6,38 (т, $J = 7,0$ Гц, 1 H), 5,79 (т, $J = 6,0$ Гц, 1 H), 4,17 (с, 2 H), 3,68-3,65 (м, 1 H), 3,67-3,65 (м, 1 H), 3,66 (с, 1 H), 2,41 (д, $J = 4,5$ Гц, 2 H), 2,28 (д, $J = 4,5$ Гц, 2 H), 1,61 (д, $J = 6,5$ Гц, 6 H), 1,56 (с, 3 H).

Препарат сравнения 1С: 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид получали из 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты [получение 71] и 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она таким же образом, который описан в примерах 40 и 41. Рацемический продукт 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид очищали с помощью препаративной СЖХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 45% до 45% 0,1% NH_3H_2O ЕТОН; скорость потока (мл/мин.): 80; темп. колонки: 35°C) с получением пика 1, препарата сравнения 1С, 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид, произвольно заданная стереохимия (24 мг, выход 40%, >99% э. и.) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 438,1 $[M+H]^+$. 1H

ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,03 (brs, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,64 (дд, $J_1 = 7,5$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,02 (дд, $J_1 = 6,5$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, 1H), 6,25 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 4,24-4,18 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,44-2,40 (м, 1H), 2,36-2,31 (м, 1H), 2,29 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,63 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1,51 (с, 3H).

- 5 Пик 2, полученный очисткой, представлял собой 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пирозоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид, произвольно заданная стереохимия (25,4 мг, выход 42%, >99% э. и.) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 438,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,03 (brs, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,64 (дд, $J_1 = 7,5$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,02 (дд, $J_1 = 6,5$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, 1H), 6,25 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 4,24-4,18 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,44-2,40 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,29 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,63 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1,51 (с, 3H).

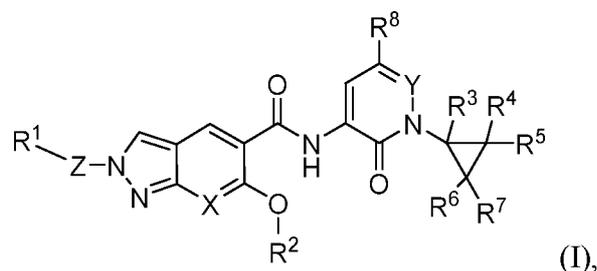
Номер примера	ИРАК4 Биохимический IC ₅₀ (нМ)	MDR1-MDCK Коэффициент эффлюкса	Растворимость рН 6,8 (мкг/мл)	Кри,и головного мозга	Период полувыведения связывания ИРАК4 SPR (мин.)
Препарат сравнения 1А	1,2	1,2	60,0	1,0	9,0
Препарат сравнения 1В	0,5	1,6	41,6	1,1	18,0
Препарат сравнения 1С	0,4	1,2	44,3	1,3	27,1

15

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):



5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CH, CF или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой кольцо A или -CH₂-кольцо A-*, где -* указывает точку соединения с R¹;

10 кольцо A представляет собой , где n представляет собой 1 или 2; W отсутствует, CH₂ или O и -* указывает точку соединения с R¹;

R¹ представляет собой H, -CN, C₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₃алкокси; или

15 R¹-Z представляет собой

R² представляет собой C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, где C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогенами; и

каждый из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила, или любые два из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷

20 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные O, N и S; и

R⁸ представляет собой H или галоген.

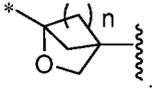
25 2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

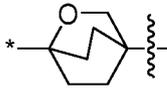
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой СН.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой N.

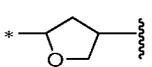
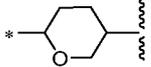
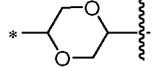
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z

представляет собой кольцо А и кольцо А представляет собой 

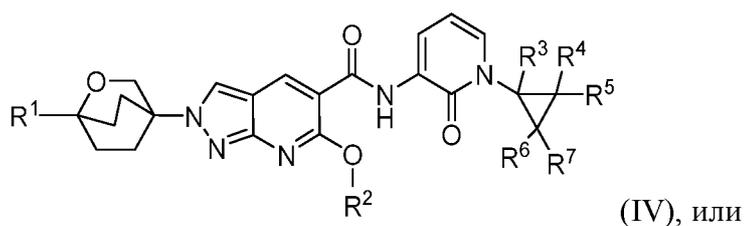
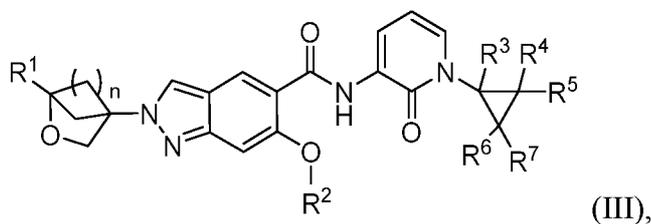
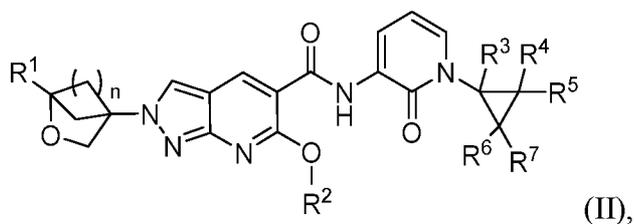
7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z

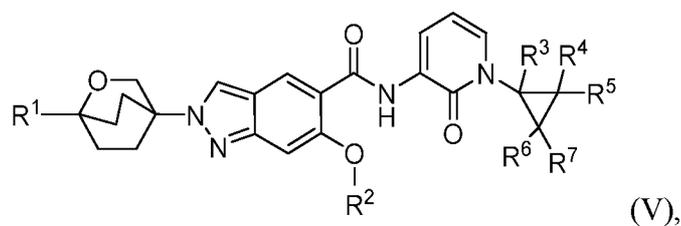
представляет собой кольцо А и кольцо А представляет собой или 

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой ,  или .

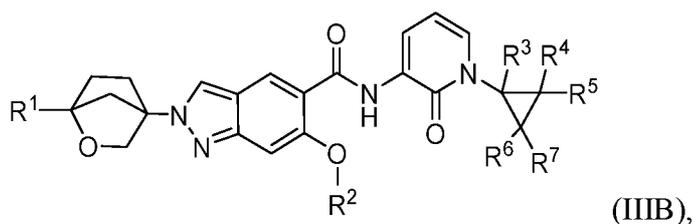
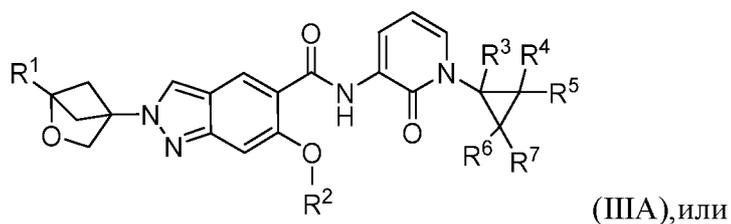
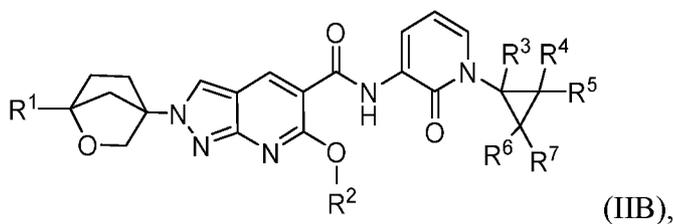
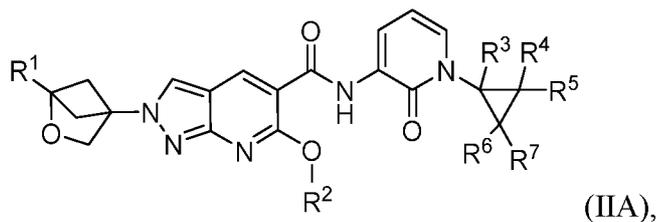
9. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (II), (III), (IV) или (V):





или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB):



- 10 или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_3 -алкокси.

- 15
12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил.

13. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1-C_3 алкокси.
- 5 14. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CH_2OCH_3$.
15. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-CH_3$.
- 10 16. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CH_2OCH_3$.
- 15 17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{3-4} алкил или C_{3-4} циклоалкил, где C_{3-4} алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора.
18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{3-4} алкил.
- 20 19. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или циклобутил.
- 25 20. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, циклопропил или циклобутил.
21. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-CH(CH_3)_2$.
- 30 22. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^1 представляет собой H или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена или C_1-C_3 алкокси; и R^2 представляет собой C_{3-4} алкил.
- 35 23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила.

24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбран из H, F и $-CH_3$.

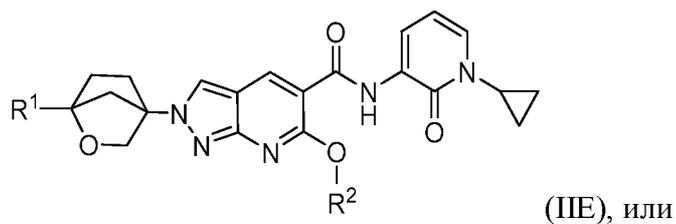
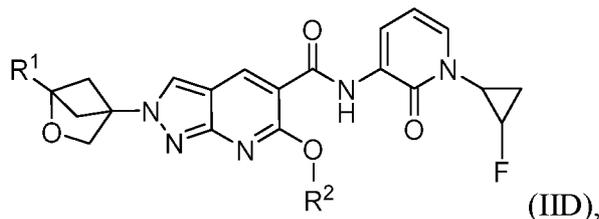
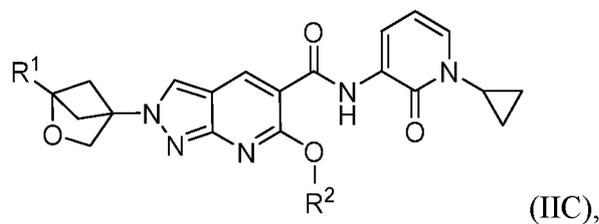
5

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляют собой H.

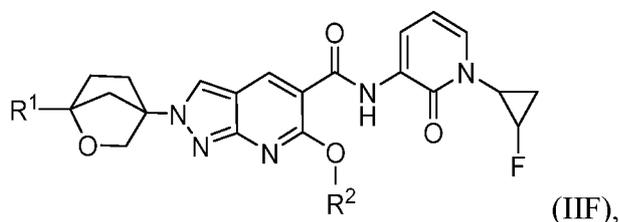
26. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^3 , R^5 , R^6 и R^7 представляют собой H и где R^4 представляет собой H, F или $-CH_3$.

10

27. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:

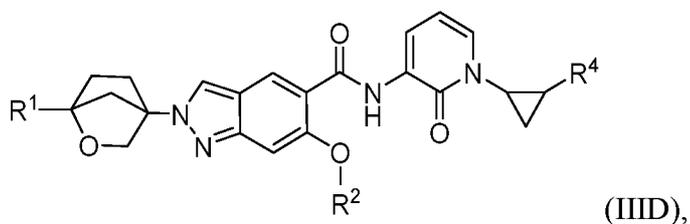
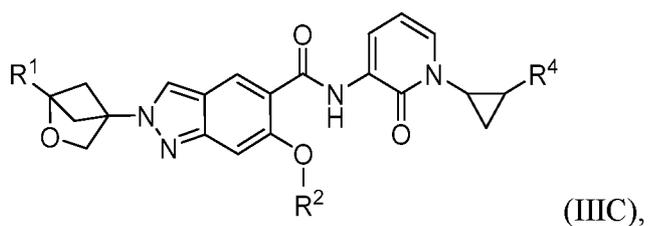
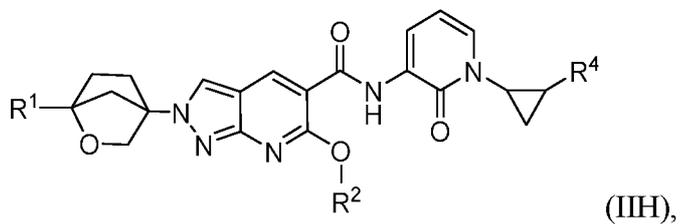
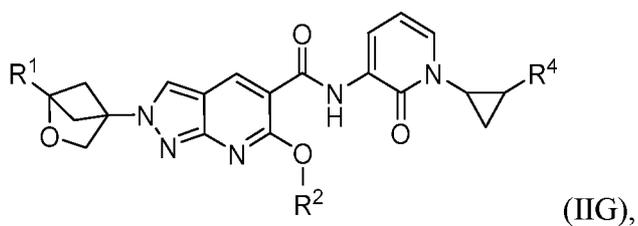


15



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил и R^2 представляет собой C_{3-4} -алкил.

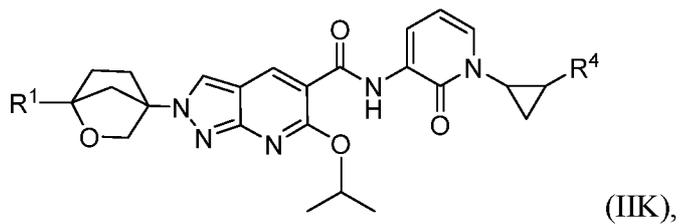
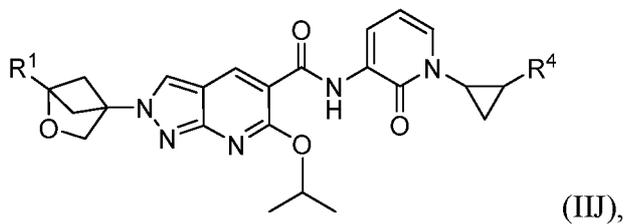
20 28. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:

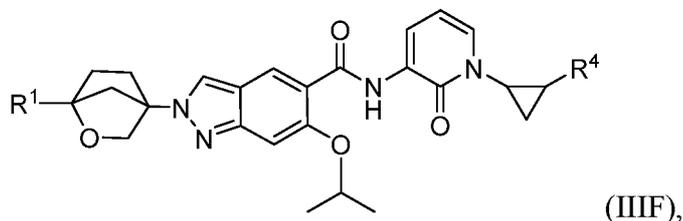
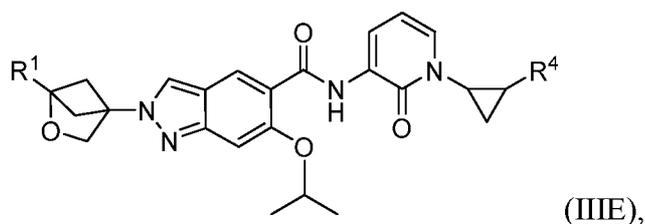


5
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена или C_1-C_3 алкокси; R^2 представляет собой C_{3-4} алкил; и R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил.

10

29. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:





или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, 5
необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена
или C_1-C_3 алкокси, и R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил.

30. Соединение по п. 28 или п. 29, где R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CH_2OCH_3$;
и R^4 представляет собой H, F или $-CH_3$.

10

31. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:

6-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-
оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;

15 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-
оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-
оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-
((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;

20 (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-
((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;

6-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-
2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;

25 6-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-
2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-
оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-

- оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-
 оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
 карбоксамида;
- 5 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-
 оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
 карбоксамида;
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-
 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 10 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-
 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;
 (R)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-
 оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
 (S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-
 оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 15 (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-
 пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
 (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-
 2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 20 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(1-метилциклопропил)-
 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-(1-
 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
 карбоксамида;
- 25 (R)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-
 (фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
 карбоксамида;
 (S)-6-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-
 (фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
 карбоксамида;
- 30 (R)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-
 (1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
 (S)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-
 метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 35 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-

- оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
6-циклобутокси-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
6-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
5 6-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
10 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-((1S,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
15 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-((1R,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
20 N-[1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
25 N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
30 6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
6-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
35

- 6-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 5 N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 10 N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 15 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 20 N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 25 N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 30 N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-циклобутокси-N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-
- 35 (1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

карбоксамида;

6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

5 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-

10 карбоксамида;

6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

6-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-

15 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

20 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-изопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-

25 метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-

(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

30 6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-

(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;

2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-

фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-

35 карбоксамида;

- 2-((1R,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 5 6-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 6-циклопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 10 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 15 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 2-((1S,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-6-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 20 6-циклобутоксид-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида;
- 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида и 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида; или его фармацевтически приемлемая соль.
- 30
32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.
33. Фармацевтическая композиция по п. 32, дополнительно содержащая одно или
- 35 несколько дополнительных фармацевтических средств.

34. Способ лечения опосредованного IRAK4 заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-31 или фармацевтической композиции по п. 32 или п. 33.

5

35. Способ по п. 34, в котором опосредованное IRAK4 заболевание выбрано из группы, состоящей из офтальмологического заболевания, увеита, ревматоидного артрита, псориазического артрита, остеоартрита, волчанки, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, нейропсихиатрической волчанки, анкилозирующего спондилита, 10 остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, оптикомиелита, псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки, периодических синдромов, связанных с криопирином, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом 15 у взрослых, подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, глютеновой болезни, дефицита антагониста рецептора IL-1, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и рака.

36. Способ по п. 35, в котором рак выбран из группы, состоящей из лимфомы, лейкоза 20 и миелодиспластического синдрома.

37. Способ по п. 36, в котором лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML) или хронический лимфолейкоз (CLL), а лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), 25 макроглобулинемию/лимфоплазмочитарную лимфому (WM/ LPL) или DLBC-лимфомы.

38. Способ по п. 37, в котором IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных 30 заболеваний и/или нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, гормонозависимых заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, эпилепсии, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.

35