



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.10.22

(21) Номер заявки

202391609

(22) Дата подачи заявки

2021.12.09

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 31/5025* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 11/06* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)  
*A61P 37/08* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-(ИМИДАЗО[1,2-*b*]ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2Н-ИНДАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДА И N-(ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-3-ИЛ)-1-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2Н-ИНДАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ IRAK4 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ

(31) 63/199,160

(32) 2020.12.10

(33) US

(43) 2023.10.04

(86) PCT/EP2021/084916

(87) WO 2022/122876 2022.06.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Терстиге Ина, Шиссер Штефан, Сюэ  
Яфэн, Чан Хуэй-Фан, Берггрэн Анна  
Ингрид Кристина (SE)

(74) Представитель:

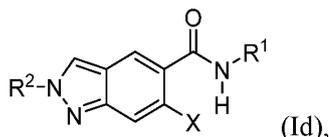
Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.  
(RU)

(56) ZHAI WENQIANG ET AL.: "Discovery and optimization of a potent and selective indazolamine series of IRAK4 inhibitors", *Bioorganic & Medicinal chemistry letters*, Elsevier, Amsterdam, NL, vol. 31, 24 November 2020 (2020-11-24), XP086408220, ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/J.BMCL.2020.127686, abstract, page 2; tables 1-3; compounds

CHEN YUN ET AL.: "Design and synthesis of Imidazo[1,2-*b*]pyridazine IRAK4 inhibitors for the treatment of mutant MYD88 L265P diffuse large B-cell lymphoma", *European journal of medicinal chemistry*, Elsevier, Amsterdam, NL, vol. 190, 25 January 2020 (2020-01-25), XP086065710, ISSN: 0223-5234, DOI:10.1016/J.EJMECH.2020.112092, abstract, page 3-4; tables 1-3; compounds

MARIAN C. BRYAN ET AL.: "Development of Potent and Selective Pyrazolopyrimidine IRAK4 Inhibitors", *Journal of medicinal chemistry*, vol. 62, no. 13, 13 May 2019 (2019-05-13), pages 6223-6240, XP055683011, US, ISSN: 0022-2623, DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b00439, abstract, page 6223, 6226; table 2; compounds

(57) Изобретение относится к соединению формулы (Id)



или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибиторов IRAK4, к содержащей их фармацевтической композиции и к их применению для лечения, например, астмы и хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака, воспалительных заболеваний и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, таких как, например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миозит, синдром Шегрена, системный склероз, подагра, эндометриоз, atopический дерматит и псориаз.

Изобретение относится к химическим соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые ингибируют IRAK4 и, следовательно, обладают потенциальной применимостью в медицине. Настоящее описание также относится к применению таких ингибиторов IRAK4 в лечении респираторных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), рака, воспалительных заболеваний и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миозит, синдром Шегрена, системный склероз, подагра, эндометриоз, атопический дерматит и псориаз. Настоящее описание также относится к способам и промежуточным соединениям, вовлеченным в получение указанных ингибиторов IRAK4, и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Киназа 4 (IRAK4), ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IL-1R), представляет собой ключевой регулятор иммунной передачи сигнала. IRAK4 экспрессируется несколькими типами клеток и опосредует передачу сигнала от толл-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов семейства интерлейкина-1 (IL-1), включая IL-1R, IL-18R и рецептор ST2 IL-33. TLR распознают и отвечают на лиганды, полученные из микробов, такие как липополисахарид (LPS) или микробная РНК или ДНК, в то время как рецепторы семейства IL-1 могут быть активированы эндогенными лигандами, продуцируемыми TLR-активированными клетками (IL-1 $\beta$  и IL-18), или путем повреждения тканей (IL-1 $\alpha$  и IL-33). После активации рецепторов TLR или IL-1 их лигандами адапторный белок первичного ответа миелоидной дифференциации 88 (MyD88) рекрутируется к рецептору и образует мультимерный белковый комплекс, называемый "миддосома", совместно с белками семейства IRAK (IRAK1, IRAK2 и IRAK4). Миддосома служит в качестве сигнальной платформы для индукции путей передачи сигнала ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), завершающихся активацией факторов транскрипции NF- $\kappa$ B, активаторного белка 1 (AP1), белка, связывающего элемент ответа c-AMP (CREB), и регуляторного фактора 5 интерферона (IRF5) с обеспечением управления транскрипцией воспалительных цитокинов и хемокинов. Мыши с отсутствием IRAK4 являются жизнеспособными, но у них отсутствует ответ воспалительных цитокинов на IL-1 $\beta$ , IL-18 и LPS. У людей, имеющих мутации с потерей функции в IRAK4, наблюдается фенотип с иммунной недостаточностью, и их иммунные клетки демонстрируют подавленный цитокиновый ответ на агонисты TLR и лиганды рецептора IL-1.

IRAK4 характеризуется N-концевым доменом смерти, который опосредует взаимодействие с MyD88 и центрально расположенным киназным доменом. Образование миддосомы обеспечивает аутофосфорилирование IRAK4, что модулирует стабильность и нижерасположенную передачу сигнала миддосомы. Киназная активность IRAK4 необходима для индукции цитокинов TLR и IL-1R, как показано с помощью исследований на мышах с нокин-мутацией, экспрессирующих аллель киназы IRAK4 с подавленной активностью, а также исследований с применением низкомолекулярных ингибиторов киназы IRAK4.

Принимая во внимание критическую роль в вызывании воспалительного ответа, IRAK4 представляет собой мишень для лекарственных средств, которые оказывают противовоспалительный эффект.

Астма и COPD (хроническая обструктивная болезнь легких) представляют собой хронические заболевания легких, составляющие значительную неудовлетворенную медицинскую потребность во всем мире. Астма и COPD характеризуются хроническим воспалением дыхательных путей, которое включает аномальное высвобождение цитокинов, нарушенную регуляцию активации иммунных клеток и ремоделирование дыхательных путей. При астме повреждающие факторы для дыхательных путей, такие как аллергенные, вирусные и бактериальные повреждающие факторы, активируют рецепторы TLR посредством ассоциированных с патогеном молекулярных паттернов (PAMP) и рецепторы IL-1R и ST2 посредством высвобождения аларминов, включающих IL-33 и IL-1 $\alpha$ , а также с помощью IL-1 $\beta$ , высвобождаемого после активации инфламмосомы. TLR и рецепторы семейства IL-1 присутствуют во многих типах клеток в дыхательных путях, включая макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, моноциты и эпителиальные клетки, и отвечают на их лиганды путем высвобождения воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, GM-CSF, IL-5), что приводит к воспалению в дыхательных путях, рекрутингу воспалительных клеток, таких как нейтрофилы и эозинофилы, гиперактивности дыхательных путей и выработке слизи. Ингибирование IRAK4 обладает потенциалом к подавлению таких воспалительных путей в дыхательных путях. Анализ экспрессии генов в образцах легкого от пациентов с астмой и COPD раскрыл повышенную экспрессию генов, ассоциированных с воспалительными путями IL-1R и TLR2/4 в подгруппах тяжелых пациентов. Хотя ингибиторы IRAK4, насколько известно авторам настоящего изобретения, не применялись в клинической практике для лечения респираторных заболеваний, преклинические данные от нескольких исследовательских групп указывают на то, что вмешательство в регулируемые IRAK4 пути ослабляет воспаление дыхательных путей в животных моделях как астмы, так и COPD. Например, мыши с отсутствием MyD88, центрального компонента миддосомы, защищены от воспаления дыхательных путей, индуцированного аллергенами или IL-33, как мыши, которых обработали низкомолекулярными миметиками, блокирующими взаимодействие между IRAK2 и IRAK4. Также было обнаружено, что блокирование IL-1 $\beta$  с помощью моноклонального антитела подавляет воспаление дыхательных путей, индуцированное аллергенами и бактериями в резистентной к стероидам мышинной модели астмы. Более того,

обработка мышей с помощью антагониста IL-1R анакинры во время воздействия аллергеном уменьшает астмаподобные симптомы в мышинной модели аллергической астмы. Хроническое воздействие сигаретного дыма представляет собой основной способствующий фактор развития COPD. У мышей, подвергнутых воздействию сигаретного дыма, передача сигнала IL-1 является центральной в опосредовании нейтрофильного воспаления дыхательных путей и блокировании передачи сигнала IL-1 с помощью антител к IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , или IL-1R может уменьшать нейтрофильное воспаление в легком и снижать индуцированные бактериями или вирусами обострения у мышей, подвергнутых воздействию сигаретного дыма. В целом, ингибирование IRAK4 обладает потенциалом обеспечения широкого противовоспалительного эффекта при воспалительных респираторных заболеваниях путем одновременного блокирования нескольких путей передачи сигнала, соответствующих заболеванию.

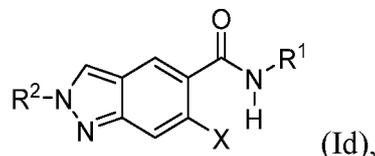
В качестве центрального регулятора миддосомы IRAK4 также представляет собой перспективную терапевтическую мишень при других воспалительных заболеваниях, управляемых механизмами, опосредованными IL-1R, TLR или ST2. Как описано ранее, IRAK4 играет роль в аутоиммунных нарушениях, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка (SLE) (см., например, WO 2017207386 и WO 2015150995). При SLE иммунокомплексы, образованные аутоантигенами и аутоантителами, могут управлять TLR-зависимой патологической передачей сигнала. В патогенезе SLE ингибирование IRAK4, как сообщается, блокирует высвобождение интерферонов типа I и провоспалительных цитокинов, опосредованное активацией TLR7 и TLR9 в плазмоцитоидных дендритных клетках. Мыши, экспрессирующие мутантный аллель киназы IRAK4 с подавленной активностью или обработанные соединениями, представляющими собой ингибитор киназы IRAK4, являются устойчивыми к экспериментально индуцированному артриту и волчанке (см., например, WO 2017207386). Одобренное применение анакинры (антагонист рецептора IL-1) для лечения ревматоидного артрита также дает основание предполагать роль патогенной передачи сигнала IL-1R при данном заболевании. При синдроме Шегрена экспрессия TLR повышена в РВМС (моноклеарные клетки периферической крови) и слюнных железах, и активация TLR может стимулировать высвобождение интерферона и других воспалительных цитокинов, предположительно задействованных в патогенезе синдрома Шегрена. Нокаутные по MyD88 мыши также демонстрируют сниженные проявления заболевания в экспериментальной мышинной модели синдрома Шегрена. Системный склероз представляет собой тяжелое аутоиммунное нарушение, где передача сигнала IL-1R, TLR4, TLR8 и ST2 может управлять патогенными механизмами, включающими микрососудистое повреждение и фиброз. Ингибирование IRAK4 в качестве средства лечения системного склероза, таким образом, будет блокировать многие соответствующие заболеванию пути одновременно. При миозите повышенные уровни IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  могут способствовать воспалению мышечной ткани. Пациенты с миозитом также были охарактеризованы высоким профилем генов, находящихся под контролем интерферона типа I, что также отчасти может быть обусловлено активацией TLR7/9, и значимость передачи сигнала IL-1R подтверждалась улучшенным клиническим исходом у пациентов с миозитом, которых лечили анакинрой в меньшем клиническом испытании механизма действия препарата. Как центральный регулятор пути IL-1R, IRAK4 представляет собой также перспективную мишень в лечении подагры. Кристаллы моноурата натрия, образование которых характерно у страдающих подагрой, могут вызывать активацию инфламмосомы и высвобождение IL-1 $\beta$ . Применение как канакинумаба, так и моноклонального антитела к IL-1 $\beta$  или анакинры продемонстрировало клиническую эффективность в лечении обострений подагры. Повышенные уровни IL-1 $\beta$  и IL-33 также обнаружены у пациентов с эндометриозом. Важность IRAK4 в патологическом процессе эндометриоза показана в мышинной модели, где пероральное введение ингибитора IRAK4 подавляло образование повреждений. Нокаутные по MyD88 мыши также были защищены против развития эндометриоза в той же мышинной модели. Передача сигнала IL-33/ST2 представляет собой ключевую механизм при атопическом дерматите, вовлеченный в регуляцию кожного воспаления, целостности эпителиального барьера и рекрутинга эозинофилов. IL-33 может вызывать экзему и дерматит у мышей MyD88-зависимым образом. В качестве регулятора передачи сигнала ST2 и центрального компонента миддосомы ингибирование IRAK4 обладает потенциалом в подавлении патогенной передачи сигнала IL-33/ST2 при атопическом дерматите. Предполагается, что опосредованные как TLR7, так и IL-1R механизмы участвуют в псориазе. Имиквимод (агонист TLR8) может индуцировать псориазоподобное заболевание у мышей MyD88-зависимым образом. Экспрессия IL-1 $\beta$  повышена в повреждениях кожи при псориазе, и было предположено, что ось IL-1 $\beta$ /IL-1R способствует воспалению кожи и регулирует выработку IL-17, важного цитокина, высвобождающегося из клеток TH17 при патогенезе псориаза. Дополнительно было показано, что киназная активность IRAK4 необходима для регуляции дифференцировки TH17 и TH17-опосредованных заболеваний *in vivo*.

Известен ряд ингибиторов киназы IRAK4, и они были разработаны преимущественно для применения в онкологии или при воспалительном заболевании (см., например, WO 2015150995, WO 2017207386, WO 2017009806, WO 2016174183, WO 2018234342). Из известных ингибиторов киназы IRAK4 PF-06650833 недавно завершил клиническое испытание фазы II для лечения ревматоидного артрита (см. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) по запросу NCT02996500).

В общем, ингибиторы IRAK4 обладают потенциалом лечения ряда заболеваний и состояний, хотя к

настоящему времени ни один такой ингибитор не был одобрен для клинического применения. Целью в настоящем описании является обеспечение новых ингибиторов IRAK4 с физико-химическими профилями и профилями избирательности, которые делают их подходящими для клинического применения, например, в лечении воспалительных заболеваний, ассоциированных с активацией опосредованных IRAK4 путей, таких как астма, COPD и хронические аутоиммунные/аутовоспалительные заболевания.

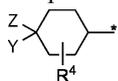
В первом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (Id)



(Id),



или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой



R<sup>2</sup> представляет собой

R<sup>4</sup> представляет собой H, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

Y представляет собой N(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup> или CONMe<sub>2</sub>;

Z представляет собой H;

X представляет собой OR<sup>7</sup> или NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или необязательно замещенный 5- или 6-членный насыщенный N-гетероцикл, выбранный из пирролидина или пиперидина;

R<sup>7</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкильную группу или 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из O и N, выбранный из азетидина, оксетана, тетрагидрофурана, пирролидина, тетрагидропирана и пиперидина;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, или вместе образуют необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из O и N;

где необязательные заместители в R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>, если присутствуют, независимо выбраны из OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C(O)Me, amino, NHMe, NMe<sub>2</sub>, F или Cl.

В варианте осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению R<sup>1</sup> представляет собой

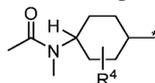


В другом варианте осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению R<sup>1</sup> представляет собой



бой

В варианте осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению R<sup>2</sup> представляет собой



необязательно где R<sup>4</sup> представляет собой H.

В вариантах осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению R<sup>4</sup> представляет собой Me или Et.

В вариантах осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению Y представляет собой N(R<sup>5</sup>)COMe, предпочтительно N(Me)COMe; или N(Me)COR<sup>6</sup>.

В варианте осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению X представляет собой OR<sup>7</sup>, необязательно где R<sup>7</sup> представляет собой Me.

В вариантах осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению R<sup>5</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.

В вариантах осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению R<sup>7</sup> представляет собой Me, Et, изопропил, n-пропил, циклопропил или циклобутил.

В вариантах осуществления в соединении формулы (Id) по изобретению R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой Me.

Наиболее предпочтительным является соединение формулы (Id) по изобретению, выбранное из *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-метилацетамидо)-циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-метилацетамидо)-циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

6-метокси-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*r*,4*r*)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*s*,4*s*)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

6-циклопропокси-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

6-циклопропокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*,4*R*<sup>\*</sup>)-2-метил-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид – изомера 1 или изомера 2;

*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*R*,2*R*,4*R*<sup>\*</sup>)-2-метил-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид – изомера 1 или изомера 2;

2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

6-метокси-2-((1*R*,2*R*,4*R*<sup>\*</sup>)-2-метил-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид – изомера 1 или изомера 2;

6-метокси-2-((1*S*,2*S*,4*R*<sup>\*</sup>)-2-метил-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид – изомера 1 или изомера 2;

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамидо)циклогексил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамидо)циклогексил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-метилциклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*R*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-гидрокси-*N*-метилциклобутан-1-карбоксамидо)-циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*R*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-гидрокси-*N*-метилциклобутан-1-карбоксамидо)-циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*r*,4*r*)-4-(2-гидрокси-*N*,2-диметилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-  
(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-гидрокси-*N*-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-  
(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-гидрокси-*N*-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-  
(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

*rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-гидрокси-*N*-метилциклопентан-1-карбоксамидо)-  
циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид  
– изомера 1 или изомера 2;

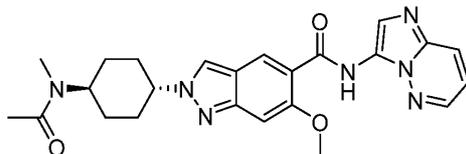
*rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-гидрокси-*N*-метилциклопентан-1-карбоксамидо)-  
циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид  
– изомера 1 или изомера 2;

2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-гидрокси-*N*-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-*N*-  
(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

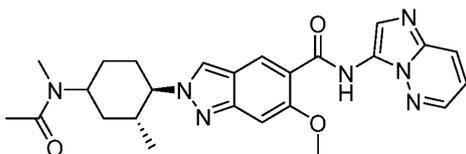
2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-гидрокси-*N*-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-*N*-  
(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

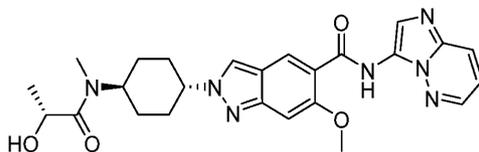
В более предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (Id) по изобретению представляет собой *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид



В еще одном более предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (Id) по изобретению представляет собой *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*R*,2*R*,4*R*)-2-метил-4-(*N*-метилацетамидо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид изомер 2



В еще одном более предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (Id) по изобретению представляет собой 2-((1*r*,4*r*)-4-((*R*)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамидо)циклогексил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид



Во втором аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (Id) по изобретению, как оно определено выше, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (Id) по изобретению, как оно определено выше, в качестве лекарственного препарата.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (Id) по изобретению, как оно определено выше, в изготовлении лекарственного препарата.

В предпочтительных вариантах осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения респираторных заболеваний, предпочтительно астмы и хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака, воспалительных заболеваний и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, пред-

почтительно системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миозита, синдрома Шегрена, системного склероза, подагры, эндометриоза, атопического дерматита и псориаза.

В других предпочтительных вариантах осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения гематологического злокачественного новообразования, выбранного из макроглобулинемии Вальденстрема (WM), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), первичной лимфомы центральной нервной системы (PCNSL), лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (SMZL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), видов лейкоза (хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)) и моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии (MGUS-IgM+).

В еще более предпочтительных вариантах осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миозита, синдрома Шегрена, системного склероза, подагры, эндометриоза, атопического дерматита или псориаза.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболеваний или состояний, при которых ингибирование IRAK4 является благоприятным, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (Id) по изобретению, как оно определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительных вариантах осуществления нуждающийся пациент является пациентом с респираторным заболеванием, предпочтительно астмой и хронической обструктивной болезнью легких (COPD), с раком, с воспалительным заболеванием или с аутовоспалительным/аутоиммунным заболеванием, предпочтительно системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, миозитом, синдромом Шегрена, системным склерозом, подагрой, эндометриозом, атопическим дерматитом и псориазом.

В вариантах осуществления лечение предназначено для гематологического злокачественного новообразования, выбранного из макроглобулинемии Вальденстрема (WM), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), первичной лимфомы центральной нервной системы (PCNSL), лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (SMZL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), видов лейкоза (хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)) и моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии (MGUS-IgM<sup>+</sup>).

В других вариантах осуществления лечение предназначено для астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миозита, синдрома Шегрена, системного склероза, подагры, эндометриоза, атопического дерматита или псориаза.

В настоящем описании также раскрыты способы изготовления соединения по изобретению.

Дополнительные аспекты описания будут очевидны для специалиста в данной области техники после прочтения данного описания.

В настоящем описании имеется ссылка на следующий чертеж.

Чертеж представляет собой *In vivo* ответ в зависимости от дозы примера 89 в мышинной модели острого индуцированного LPS воспаления легких. Вводили дозу соединения, представляющего собой пример 89, перорально мышам за 1 ч до воздействия инакционного LPS (1 мг/мл). Через 4 ч после воздействия животных умерщвляли и измеряли уровни IL-6 и TNF- $\alpha$ , высвободившихся в жидкость бронхоальвеолярного лаважа. Пример 89 обеспечивал снижение уровней IL-6 и TNF- $\alpha$  дозозависимым образом. Отдельные точки данных представляют собой отдельных животных, и столбцы представляют собой среднее значение каждой группы. Статистические отличия между группами рассчитывали с помощью однофакторного теста ANOVA со сравнением групп обработки с группой среды-носителя. \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Таким образом, установили способность ингибиторов IRAK4 согласно описанию обеспечивать снижение уровня воспалительных цитокинов и TNF- $\alpha$  *in vivo*.

Как отмечено выше, было обнаружено, что соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой сильные ингибиторы киназы IRAK4. Кроме того, предпочтительные соединения по изобретению проявляют превосходную избирательность относительно других киназ, таким образом обеспечивая профиль, который позволяет избегать нецелевых эффектов и видов токсичности. Данная желаемая комбинация ингибирующей активности IRAK4 и отсутствия вредного нецелевого эффекта указывает на применимость соединений согласно данному описанию для применения в медицине.

Если не определено иное, то все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимает специалист обычной квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, в Concise Dictionary of Biomedicine и Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3<sup>rd</sup> ed., 1999, Academic Press и Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

Для более легкого понимания настоящего описания некоторые термины конкретно определены ниже. Кроме того, определения изложены по мере необходимости по всему подробному описанию.

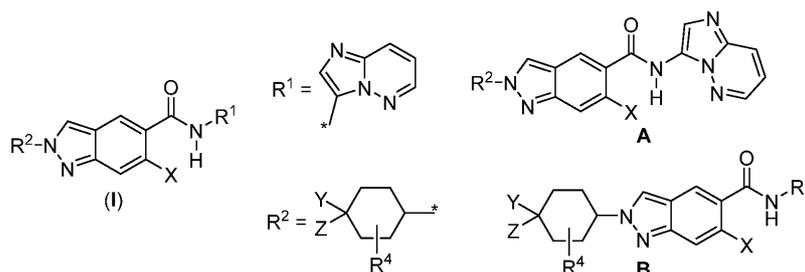
Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, которая принята согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к препарату, который находится в такой форме, которая обеспечивает биологическую активность активного ингредиента, и который не содержит дополнительных компонентов, которые неприемлемо токсичны для субъекта, которому будут вводить композицию. Такие композиции могут быть стерильными. Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим описанием будет содержать соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Такие термины, как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить", или "облегчение", или "облегчать", относятся как к (1) терапевтическим мероприятиям, с помощью которых излечивают, замедляют, ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения и/или останавливают его прогрессирование, так и к (2) профилактическим или предупреждающим мероприятиям, с помощью которых предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, к нуждающимся в лечении относят тех, у кого уже имеется нарушение; тех, кто предрасположен к наличию или развитию нарушения, и тех, у кого необходимо предупредить развитие нарушения. В определенных аспектах субъекта успешно "лечат" от респираторного заболевания согласно способам по настоящему изобретению, если пациент характеризуется, например, полным, частичным или временным облегчением симптомов данного респираторного заболевания.

Термин "субъект" относится к любому животному (например, млекопитающему), в том числе без ограничения к людям, отличным от человека приматам, грызунам и т. п., которое будет реципиентом конкретного лечения. Как правило, термины "субъект" и "пациент" используются в данном документе взаимозаменяемо в отношении субъекта-человека.

Применяемый здесь и выше символ \* используют для обозначения участка связывания компонента соединения формулы (Id) с другими компонентами соединения. Для иллюстрирования этого с помощью примера, если соединение формулы (Id) имеет мотив R<sup>1</sup>, указанный ниже, соединение будет представлять собой соединение структуры A. Аналогично, если соединение по изобретению имеет мотив R<sup>2</sup>, указанный ниже, соединение будет представлять собой соединение структуры B.



Используемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам как с линейной, так и с разветвленной цепью, содержащим определенное количество атомов углерода. Используемый в данном документе термин "дейтероалкил" относится к алкильным группам, в которых один или несколько атомов водорода, необязательно все, замещены атомами дейтерия. Термин "циклоалкил" относится к насыщенному циклическому углеводороду.

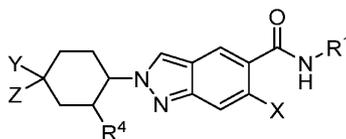
В данном описании префикс C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>, используемый в терминах, таких как "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>алкил" и т. п., где x и y представляют собой целые числа, указывает на числовой диапазон атомов углерода, которые присутствуют в группе. Например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, при этом примеры C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильных групп включают метил, этил, н-пропил и изопропил. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Алкоксигруппы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси.

Если не указано конкретно, связывающие атом или группа могут представлять собой любой подходящий атом этой группы; например, пропил включает проп-1-ил и проп-2-ил.

Применяемый в данном документе термин циклоалкил относится к циклическим насыщенным углеводородным радикалам, содержащим указанное число атомов углерода. Таким образом, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил относится к циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной и циклогексильной группам.

Применяемый в данном документе термин алкокси относится к группе с атомом кислорода, присоединенным к алкильной цепи, где, как определено выше, алкильная цепь представляет собой насыщенные углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие указанное число атомов углерода. Таким образом C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси относится к группам метокси, этокси, O<sup>n</sup>Pg и O<sup>1</sup>Pg.

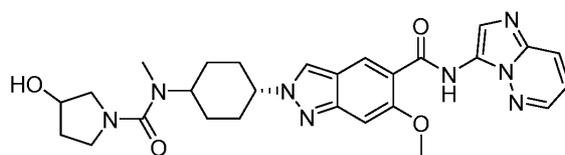
Как описано здесь и выше, группа R<sup>2</sup> может быть замещена группой R<sup>4</sup>. В таких случаях группа R<sup>4</sup> может быть присоединена к любому доступному углероду в кольце, хотя предпочтительно, чтобы R<sup>4</sup> была присоединена к атому углерода, смежному с атомом углерода, присоединенным к индазольному кольцу, как показано ниже.



Применяемый здесь и выше термин ацетил относится к группе формулы  $-C(O)Me$ .

Ссылку на N-ацилированную группу в данном документе применяют по отношению к амидам с небольшой алкильной боковой цепью, т.е. необязательно замещенной  $C_1$ - $C_6$  алкильной боковой цепью или необязательно замещенным  $C_3$ - $C_6$  циклоалкилом, в каждом случае необязательные заместители выбраны из OH,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C(O)Me$ , amino,  $NHMe$ ,  $NMe_2$ , F или Cl, при этом предпочтительная N-ацилированная группа представляет собой N-ацетильную группу, т.е. группу  $-NRC(O)Me$ .

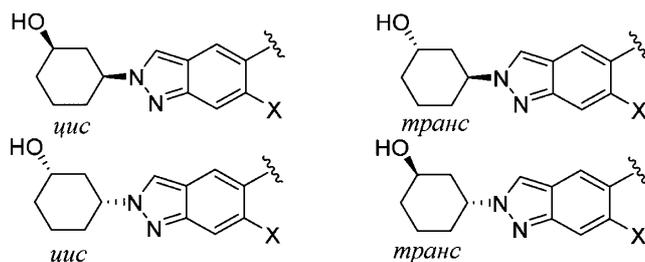
Как описано в данном документе, соединения по изобретению содержат группу Y, которая может быть выбрана из  $N(R^5)COMe$ ,  $N(Me)COR^6$  и  $N(R^5)COR^6$ . В таких случаях группа  $R^6$  может быть необязательно замещена 5- или 6-членным насыщенным N-гетероциклом, например, пирролидином или пиперидином, присоединенным к карбонильной группе Y посредством атома азота гетероцикла с образованием фрагмента мочевины. Например, Y может представлять собой группу  $N(Me)COR^6$ , в которой  $R^6$  представляет собой 3-гидрокси-пирролидин, как показано ниже.



Как описано здесь и выше, группа  $R^7$  может быть необязательно замещена 4-, 5- или 6-членным кольцом, содержащим гетероатом, выбранный из O и N. Во избежание неоднозначности толкования "содержащий гетероатом" означает, что один из атомов кольца будет представлять собой гетероатом, выбранный из O или N. В таких случаях насыщенные 4-, 5- или 6-членные кольца, содержащие гетероатом, выбранный из O и N, являются предпочтительными. Примеры предпочтительных 4-, 5- или 6-членных колец, содержащих гетероатом, выбранный из O и N, представляют собой азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиран и пиперидин. Как описано здесь и выше, заместители  $R^8$  и  $R^9$  могут быть объединены с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного кольца, содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из O и N. В случае если дополнительный гетероатом присутствует, то гетероатом не связан непосредственно с N, т.е. гетероатомы в кольце являются несмежными, также они не разделены группой  $CH_2$ . В таких случаях предпочтительно, чтобы полученное кольцо являлось насыщенным, например, полученное кольцо может представлять собой морфолиновое или пиперазиновое кольцо.

Специалисту в данной области будет понятно, что соединения по изобретению и, в частности, группы  $R^2$ , могут существовать в различных стереохимических формах. Будет понятно, что формула изобретения охватывает все стереохимические формы соединений по изобретению, хотя соединения с наивысшей активностью в качестве ингибиторов IRAK4 являются предпочтительными. Будет понятно, что соединения по изобретению могут быть получены, выделены и/или поставлены при наличии или при отсутствии одной или нескольких других возможных стереоизомерных форм соединения по изобретению в любых относительных долях. Получение стереоизомерно обогащенных/стереоизомерно чистых соединений можно осуществлять посредством стандартных методик органической химии, которые хорошо известны из уровня техники, например, посредством синтеза из стереоизомерно обогащенных или стереоизомерно чистых исходных материалов, применения соответствующих стереоизомерно обогащенных или стереоизомерно чистых катализаторов в ходе синтеза и/или посредством разделения рацемической или частично обогащенной смеси стереоизомеров, например посредством хиральной хроматографии.

В качестве примера в случае ниже заместитель  $R^2$  представляет собой 1,3-замещенную циклогексанольную группу. В данной системе относительная (rel) стереохимия спирта и индазольной группы в кольце может быть в положении цис или транс, и каждый из цис- и транс-изомеров будет, в свою очередь, существовать в двух энантиомерных формах, отражающих (R)- или (S)-конфигурацию хиральных центров (т.е. атомов углерода, присоединенных к гидроксильной группе и индазольной группе). В определенных случаях, описанных в данном документе, соединения будут называться изомерами 1 и 2 соединений, характеризующихся относительной (rel) стереохимической организацией, таким образом, в случае соединения, называемого rel-(1S,3R), будет понятно, что два возможных изомера представляют собой (1S,3R)-изомер и (1R,3S)-изомер, которые имеют одну и ту же относительную стереохимию, но являются энантиомерами по отношению друг к другу. Таким образом, ссылка на соединения ниже, которое характеризуется цис-относительной стереохимией, означает два возможных соединения с данной относительной стереохимией. Структуры с известной относительной стереохимией и неопределенной абсолютной стереохимией в данном документе изображены в виде одного энантиомера с определителем "или энантиомер".



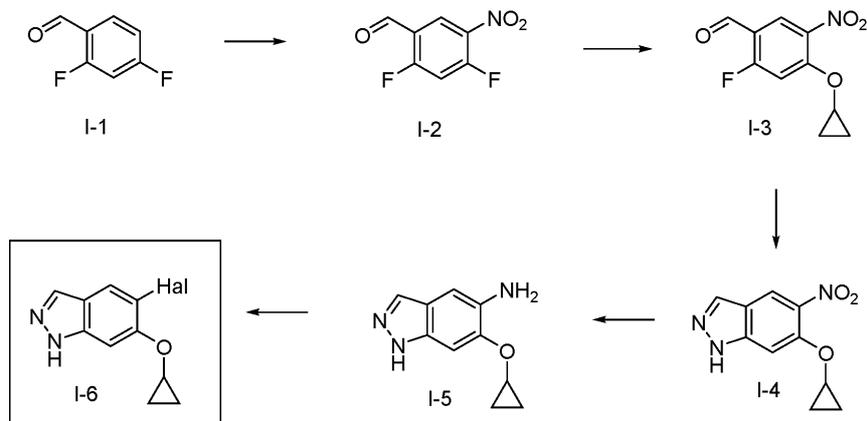
Как описано здесь и выше, некоторые компоненты соединений по изобретению необязательно замещены. При использовании в данном документе термин "необязательно замещенный" означает, что структурный элемент соединения может быть или может не быть замещенным одним или несколькими из указанных необязательных заместителей. В случаях если необязательный заместитель присутствует в одной или нескольких из групп Z, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>, предпочтительно, чтобы присутствовали ноль, один или два заместителя на каждую замещенную группу, например, присутствует ноль или один заместитель. В случае если присутствуют два гидроксильных заместителя, будет понятно, что две гидроксильные группы не присоединены к одному и тому же атому углерода. В случае если необязательный заместитель представляет собой F, предпочтительно, чтобы присутствовали один, два или три заместителя F, и, кроме того, если присутствуют два или три заместителя, они не связаны непосредственно с одним и тем же атомом углерода. Такие необязательные заместители могут применяться для модуляции физико-химических свойств молекулы, таких как растворимость, модуляции метаболизма или дополнительной оптимизации взаимодействия с киназой IRAK4, например, относительно других киназ, с обеспечением таким образом более сильных и избирательных ингибиторов киназы IRAK4.

Ингибиторы IRAK4 по настоящему изобретению можно получать из легко доступных исходных материалов, доступных либо от коммерческих поставщиков, таких как Merck KGaA, либо с применением способов, содержащихся в общих сведениях для специалиста в данной области техники. С помощью реакционных схем ниже описан ряд способов для синтеза ингибиторов IRAK4. Для синтеза могут быть предоставлены обычные или предпочтительные условия реакции, но специалист в данной области техники будет способен предположить модификации таких условий с получением аналогов, не описанных в данном документе. Схемы, представленные ниже, следовательно, представляют собой иллюстративные способы синтеза соединений по данному описанию, и они не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем описания. Кроме того, порядок реакций может быть модифицирован для изменения общего синтеза с обеспечением вариаций в разных положениях молекулы на разных стадиях синтеза.

Опытному читателю будет известно, что соединения, описанные на схемах ниже, могут быть в некоторых случаях получены в виде смесей региоизомеров и стереоизомеров, которые можно разделять на разных стадиях синтеза с применением методик, таких как хроматография на диоксиде кремния/C18, HPLC, SFC, кристаллизация и т.д., которые широко известны специалистам в данной области техники.

Общий синтез каркасных структур/структурных блоков.

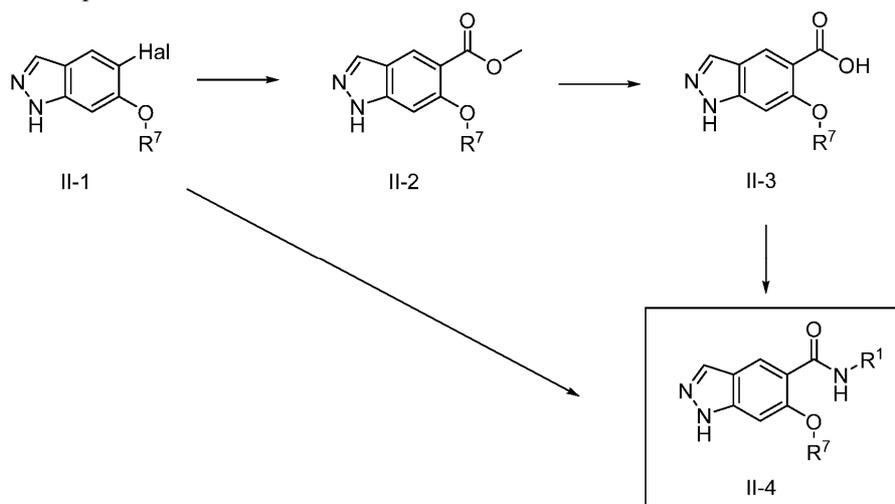
Схема 1. Синтез каркасной структуры 1-6 с Hal=галогенид.



Каркасная структура 1-6, показанная на схеме 1, может быть получена из коммерчески доступного 2,4-дифторбензальдегида (1-1). 1-1 можно нитровать с применением стандартных условий нитрования, например, с применением смеси концентрированной серной кислоты и концентрированной азотной кислоты или, как описано, например, в WO 2017/009798, с применением смеси концентрированной серной кислоты и нитрата калия, с получением нитросоединения 1-2. Обработка 1-2 с помощью циклопропанола в присутствии основания (например, DIPEA) и подходящего растворителя (например, DMF) при повышенной температуре обеспечивает образование простого изопропилового эфира 1-3. Индазол 1-4 можно

получать из I-3 путем проведения его реакции с гидразином в подходящем растворителе при повышенной температуре (например, 80°C). Затем ароматический амин I-5 можно получать путем восстановления нитросоединения I-4, например, с помощью обработки с помощью Fe и хлорида аммония в смеси этанол/вода (в качестве альтернативы можно использовать Pd на угле (или Pd(OH)<sub>2</sub> на угле) в MeOH в атмосфере H<sub>2</sub>). Амин I-5 можно превращать в соответствующий бромид I-6 (Hal=Br), например, с помощью обработки трет-бутилнитритом и бромидом меди(I) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле). Введение защитной группы для NH индазола I-4, с помощью, например, PMB-защитной группы, перед восстановлением нитрогруппы с последующим удалением защитной группы после введения бромидов обеспечивает увеличение выхода таких преобразований. Амин I-5 можно превращать в соответствующий йодид I-6 (Hal=I), например, с помощью обработки нитритом натрия и йодидом калия в смеси вода/уксусная кислота.

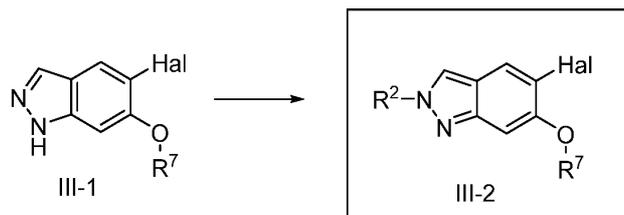
Схема 2. Общий синтез структурного блока II-4 с R<sup>1</sup>, определенным в формуле изобретения, и R<sup>7</sup>=-Me или -циклопропил.



Галогенид II-1 (Hal=Br или I) может использоваться в качестве исходного материала для синтеза структурного блока II-4, изображенного на схеме 2. Галогенид II-1 является либо коммерчески доступным, либо его можно получать с применением стадий, описанных на схеме 1 выше. Обработка II-1 с помощью Pd-катализатора (например, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) в атмосфере CO (необязательно полученной *in situ* с помощью COware® и SilaCOgen®) в присутствии спирта в качестве растворителя обеспечивает получение сложного эфира II-2 (в данном случае показанного в виде сложного метилового эфира при применении MeOH в качестве растворителя). Последующее расщепление сложного эфира с помощью, например, гидроксида лития или гидроксида калия в подходящем растворителе (например, воде) обеспечивает получение карбоновой кислоты II-3. Образование амидов данной кислоты II-3 с аминами R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> можно осуществлять с помощью ряда реагентов для реакции сочетания амидов (например, HATU) в присутствии основания (например, DIPEA) и DMF и/или THF в качестве растворителя с получением необходимого структурного блока II-4.

Превращение галогенида II-1 в амид II-4 также можно осуществлять за одну стадию с применением реакции аминокарбонилирования. Перемешивание II-1 (Hal=Br или I) с источником Pd (например, Pd(OAc)<sub>2</sub>) и подходящим лигандом (например, 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропаном) в растворителе (например, CH<sub>3</sub>CN) в присутствии основания (например, TEA) и амина R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> в атмосфере CO (необязательно полученной *in situ*) обеспечивает получение амида II-4 за одну стадию.

Схема 3. Общий синтез структурного блока III-2 с Hal=галогенид (Br, I); R=R<sup>2</sup> (определенная в формуле изобретения) или защищенный предшественник R<sup>2</sup>, определенный ниже; R<sup>7</sup>=-Me или -циклопропил и т.д.

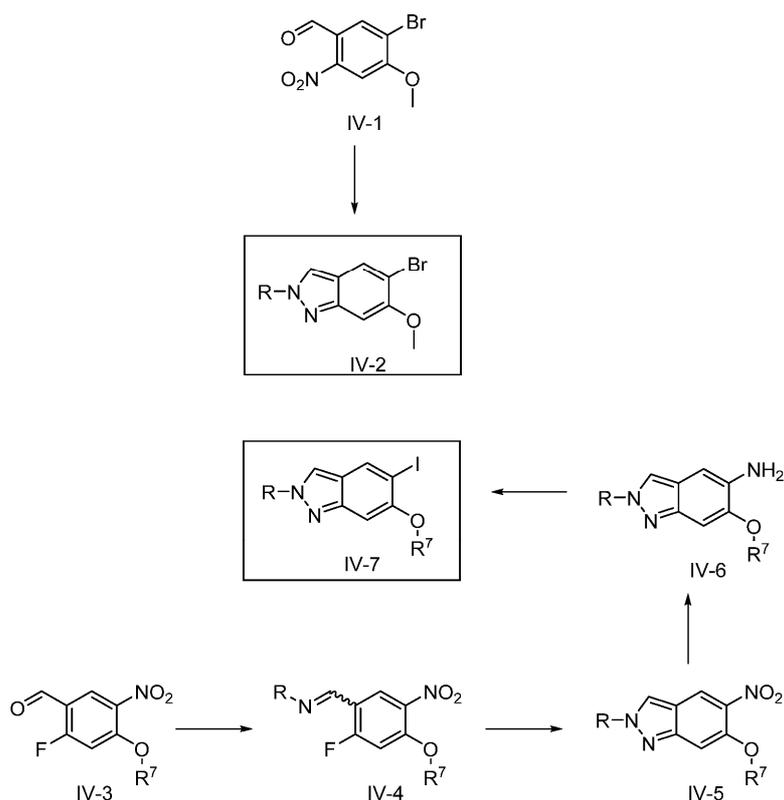


Индазол III-2, показанный на схеме 3, можно получать из соединения III-1 (коммерчески доступного или полученного путем синтеза, показанного на схеме 1 выше) путем обработки с помощью основания (например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, Na<sup>t</sup>OBu, K<sup>t</sup>OBu, KOEt, KHMDS, DIPEA, пиридина, TEA) в подходящем растворителе (например, DMF, THF, диоксане, ксилоле, MeCN) и алкилирующего

реагента R-Y, например, мезилата, тозилата или галогенида R<sup>2</sup> при повышенной температуре. В качестве альтернативы алкилирование можно осуществлять посредством реакции по Михаэлю соединения III-1 и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного карбонильного предшественника R<sup>2</sup>. В случае если R<sup>2</sup> содержит функциональную группу, которая требует введения защиты с помощью подходящей защитной группы для данной стадии синтеза, следует использовать подходящий защищенный предшественник R<sup>2</sup>. Кроме того, реакцию алкилирования, как показано на схеме 3, можно осуществлять с помощью подходящего предшественника R<sup>2</sup>, который затем можно превращать в R<sup>2</sup> в ходе синтеза целевого соединения. Например, если R<sup>2</sup> содержит аминную или амидную функциональную группу, амин может быть защищен в алкилирующем средстве с помощью подходящей защитной группы (например, Boc), которую отщепляют после реакции алкилирования. Затем амин можно алкилировать или превращать в амид. Если R<sup>2</sup> содержит спиртовую функциональную группу, данную функциональную группу можно защищать с помощью подходящей спиртовой защитной группы, которая подвергается воздействию реакционных условий реакции алкилирования и отщепляется на более поздней стадии синтеза целевого соединения. Защитные группы широко известны в уровне техники (см., например, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Ed P.G.M. Wuts, Wiley, NY 2014, 5<sup>th</sup> Edition). В качестве альтернативы алкилирующее средство может содержать предшественник аминной/амидной/спиртовой функциональной группы в форме подходящей защищенной карбонильной функциональной группы, с которой можно снять защиту и превратить в необходимую аминную/амидную/спиртовую функциональную группу целевого соединения на более поздней стадии в синтезе с помощью способов синтеза, известных специалисту в данной области техники.

В зависимости от реакционных условий, применяемых в реакции алкилирования, описанной выше, можно получать смесь N1- и N2-региоизомеров. N1-изомер можно отделять от N2-изомера с помощью, например, колоночной хроматографии или непосредственно после реакции алкилирования, описанной выше, или на более поздней стадии синтеза целевого соединения.

Схема 4. Общий синтез структурных блоков IV-2 и IV-7 с R=R<sup>2</sup> (определенная в формуле изобретения, или ее соответствующим образом защищенный предшественник, описанный под схемой 3; R<sup>7</sup>=Me, -циклопропил и т.д.

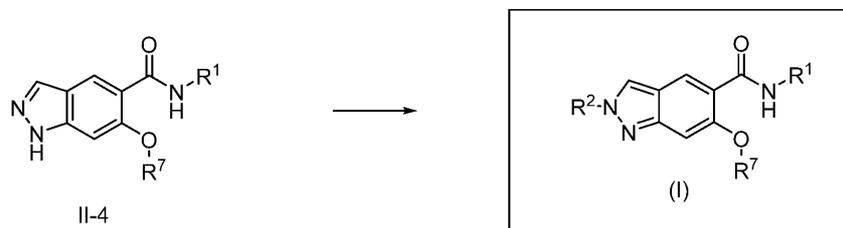


На схеме 4 описан региоселективный синтез N-2-индазольных изомеров IV-2 и IV-7. Обработка коммерчески доступного исходного материала IV-1 для синтеза IV-2 с помощью амина R-NH<sub>2</sub> в подходящем растворителе (например, iPrOH) при повышенной температуре с последующим добавлением три-*n*-бутилфосфина приводит к образованию IV-2. Исходный материал IV-3 для синтеза IV-7 является коммерчески доступным (IV-3, R<sup>7</sup>=Me, CAS 586412-86-4) или его можно получать, как показано в последовательности синтеза, указанной на схеме 1 (в случае R<sup>7</sup>=циклопропил). Обработка бензальдегида IV-3 с помощью амина R-NH<sub>2</sub> в подходящем растворителе (например, EtOH) с образованием соответствующего имина с последующим перемешиванием неочищенного имина IV-4 с азидом натрия в подходящем растворителе (например, DMF) обеспечивает получение бициклического промежуточного соединения IV-5.

Восстановление нитрогруппы IV-5 (с помощью, например,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на угле в атмосфера  $\text{H}_2$ ) обеспечивает получение ароматического амина IV-6. Последующая обработка IV-6 с помощью, например, нитрита натрия и йодида калия в уксусной кислоте приводит к получению соответствующего соединения йода IV-7.

Общий синтез соединений по изобретению.

Схема 5. Общий синтез соединений по изобретению, способ 1.

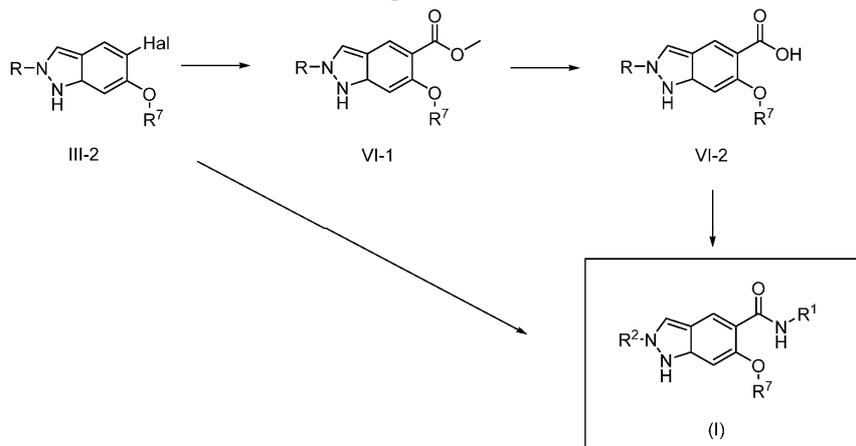


Соединения по изобретению можно получать, как показано на схеме 5, из соединения II-4 ( $\text{R}^7 = \text{Me}$ , -циклопропил и т.д.;  $\text{R}^1$  определен в формуле изобретения). Реакционная последовательность для получения соединения II-4 показана на схеме 2.

Индазол II-4 можно алкилировать с помощью обработки основанием (например,  $\text{KOH}$ ,  $\text{KHMDS}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) и подходящим алкилирующим реагентом  $\text{R-Y}$  ( $\text{Y} = \text{мезилат}$ , тозилат, галогенид,  $\text{R} = \text{R}^2$  или подходящий защищенный предшественник  $\text{R}^2$ , определенный выше под схемой 3) в растворителе, совместимом с основанием. В случае если используют  $\text{R-Y}$  с  $\text{R} = \text{подходящий предшественник } \text{R}^2$  в реакции алкилирования, стадии, описанные под схемой 3, можно осуществлять после алкилирования с превращением  $\text{R}$  в  $\text{R}^2$  целевого соединения.

В зависимости от реакционных условий, применяемых в реакции алкилирования, описанной выше, можно получать смесь N1- и N2-региоизомеров. N1-изомер можно отделять от N2-изомера, например, с помощью колоночной хроматографии с получением соединения по изобретению.

Схема 6. Общий синтез соединений по изобретению, способ 2.



Другой способ получения соединений по изобретению показан на схеме 6. Подходящий исходный материал для данного пути представляет собой индазол III-2 ( $\text{Hal} = \text{галогенид} (\text{Br}, \text{I})$ ;  $\text{R} = \text{R}^2$ , определенная в формуле изобретения, или ее подходящий предшественник, описанный под схемой 3;  $\text{R}^7 = \text{Me}$ , -циклопропил и т.д.). Галогенид III-2 можно получать, как описано на схемах 3 и 4, и можно сначала обрабатывать с помощью  $\text{Pd}$ -катализатора (например,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) в атмосфере  $\text{CO}$  (при повышенном давлении) в присутствии спирта в качестве растворителя с получением сложного эфира VI-1 (если  $\text{MeOH}$  применяют в качестве растворителя, образуется  $\text{Me}$ -сложный эфир VI-1). Последующее расщепление сложного эфира с помощью, например, гидроксида лития или гидроксида калия в подходящем растворителе (например, воде) обеспечивает получение карбоновой кислоты VI-2. Образование амида данной кислоты VI-2 с помощью амина  $\text{R}^1\text{-NH}_2$  ( $\text{R}^1$  определен в формуле изобретения) можно осуществлять с помощью ряда реагентов для реакции сочетания амидов (например,  $\text{NATU}$ ,  $\text{T3P}$ ) с получением требуемого соединения по изобретению.

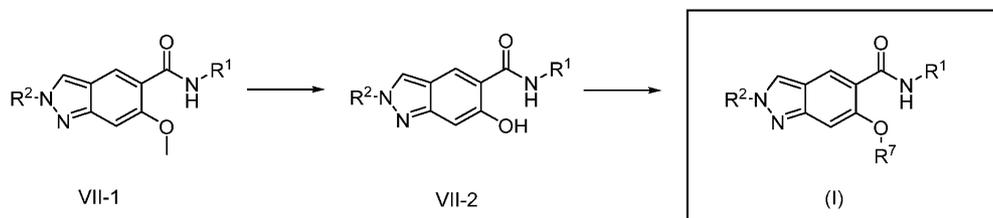
Если реакционная последовательность, показанная на схеме 6, начинается с соединения III-2 ( $\text{R} = \text{защищенный предшественник } \text{R}^2$ ), преобразования с превращением  $\text{R}$  в  $\text{R}^2$  (как описано под схемой 3) можно осуществлять на разных стадиях последовательности синтеза, показанной на схеме 6, в зависимости от природы преобразования и совместимости функциональных групп, присутствующих в промежуточных соединениях последовательности, с реакционными условиями (специалист в данной области техники будет способен принять решение о порядке стадий).

Превращение галогенида III-2 ( $\text{R} = \text{R}^2$ ) в соединение по изобретению также можно осуществлять с применением протокола реакции аминокарбонилирования в одном сосуде. Перемешивание III-2 ( $\text{R} = \text{R}^2$ ) с

источником Pd (например, Pd(OAc)<sub>2</sub>) и подходящим лигандом (например, 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропаном или ди(адамантан-1-ил)бутилфосфаном) в растворителе (например, CH<sub>3</sub>CN) в присутствии основания (например, TEA) и сочетающегося амина R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> в атмосфере CO (при повышенном давлении) обеспечивает получение соединения по изобретению за одну стадию.

Если реакцию аминокарбонилирования проводят с соединением III-2 (R=подходящий защищенный предшественник R<sup>2</sup>), преобразования с превращением R в R<sup>2</sup> (как описано под схемой 3) можно осуществлять после реакции аминокарбонилирования, показанной на схеме 6, с получением соединения по изобретению.

Схема 7. Общий синтез соединений по изобретению, способ 3.



На схеме 7 показан способ изменения заместителя R<sup>7</sup> далее в синтезе с получением соединения по изобретению. Начиная с соединения VII-1 метоксиэфир можно отщеплять, например, с помощью BBr<sub>3</sub> в DCM с получением фенола VII-2. Последующая реакция VII-2 с алкилирующим реагентом R<sup>7</sup>-Y, например, мезилатом, тозилатом или галогенидом, или спиртом R<sup>7</sup>-OH посредством либо реакции алкилирования, либо реакции сочетания Мицунобу обеспечивает получение соединений по изобретению.

В описании раскрыты способы синтезирования соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, промежуточные соединения в синтезе соединений по изобретению, например, способы и промежуточные соединения, описанные здесь и выше.

В вариантах осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В таких вариантах осуществления соединение по изобретению предпочтительно применяется в виде одной энантиомерной формы. Может необязательно присутствовать небольшое количество примесей, например, не более 1% по массе других стереоизомерных форм. Фармацевтические композиции могут применяться для лечения состояний, при которых ингибирование киназы IRAK4 может быть полезным, как описано более подробно здесь и выше.

В вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы по изобретению для применения в получении медицинского препарата, где необязательно медицинские препараты предназначены для применения в лечении или предупреждении состояния, при котором ингибирование киназы IRAK4 может быть полезным, как описано более подробно здесь и выше.

Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли можно получать, применять или поставлять в аморфной форме, кристаллической форме или полукристаллической форме, и любое указанное соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль могут быть способны образовывать более чем одну кристаллическую/полиморфную форму, в том числе гидратированные формы (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или гидрат другого стехиометрического состава) и/или сольватированные формы. Следует понимать, что настоящее описание охватывает все без исключения такие твердые формы соединения по изобретению и его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего описания предусмотрено соединение формулы по изобретению, получаемое посредством способов, описанных далее в данном документе в разделе "Примеры".

Подразумевается, что настоящее описание включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему описанию. Следует понимать, что изотопы включают такие атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C. Изотопно меченые соединения по изобретению, как правило, можно получать посредством традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах, с применением соответствующих изотопно меченых реагентов вместо ранее используемых немеченых реагентов.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению может представлять собой, например, соль присоединения кислоты. Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению может представлять собой, например, соль присоединения кислоты соединения по изобретению, например соль присоединения кислоты, образуемую с неорганической или органической кислотой.

Соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть предусмотрены в качестве свободного основания соединения, т.е. в виде соединения, не находящегося в форме соли.

Дополнительная подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению может представлять собой, например, соль, образуемую в организме человека или животного после введения соединения по изобретению в указанный организм человека или животного.

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно получать в виде сокристаллической твердой формы. Следует понимать, что фармацевтически приемлемый сокристалл соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых солей составляет аспект настоящего описания.

Для применения в области фармацевтики может быть предпочтительным получение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли без присутствия других стереоизомерных форм в больших количествах.

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль обычно вводятся посредством перорального, парентерального, внутривенного, внутримышечного, подкожного или других способов инъекции, трансбуккального, ректального, вагинального, трансдермального и/или назального пути введения, и/или посредством ингаляции в форме фармацевтических препаратов, содержащих активный ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или сольват такой соли, возможно, в фармацевтически приемлемой лекарственной форме. В зависимости от нарушения и пациента, подлежащего лечению, а также пути введения, композиции можно вводить в различных дозах, например в дозе для введения пероральным путем, составляющей от 1 мг до 1000 мг или от 100 мг до 2000 мг.

Фармацевтические составы на основе соединения по изобретению, описанные выше, могут быть получены, например, для парентерального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения.

Фармацевтические составы на основе соединения по изобретению, описанного выше, в целях удобства можно вводить в стандартной лекарственной форме, и их можно получать посредством любого из способов, хорошо известных в области фармацевтики, например, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA. (1985).

Фармацевтические составы, подходящие для перорального введения, могут содержать один или несколько физиологически совместимых носителей и/или вспомогательных веществ и могут находиться в твердой или жидкой форме. Таблетки и капсулы могут быть получены с помощью связывающих средств; наполнителей; смазочных средств; и поверхностно-активных веществ. Жидкие композиции могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие средства; эмульгирующие средства; и консерванты. Жидкие композиции могут быть инкапсулированы, например, в желатин, с получением стандартной лекарственной формы. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают таблетки, двустворчатые капсулы с твердой оболочкой и мягкие эластичные желатиновые (SEG) капсулы. Иллюстративная композиция для перорального введения согласно настоящему описанию содержит соединение по изобретению и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, помещенное в двустворчатую капсулу с твердой оболочкой или мягкую эластичную желатиновую (SEG) капсулу.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в достижении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства в сдерживании и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, для достижения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства в сдерживании и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

В вариантах осуществления, где соединение по изобретению предназначено для применения в лечении состояний, характеризующихся гиперпролиферативными заболеваниями или заболеванием, характеризующимся солидной опухолью, и родственных способах лечения и применения в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения таких заболеваний, будет понятно, что в предпочтительных вариантах осуществления заболевания представляет собой меланому, и, кроме того, применение в комбинации с ингибитором тирозинкиназы Брутона является предпочтительным.

В настоящем описании, если не указано иное, фраза "эффективное количество" означает количество соединения или композиции, которое является достаточным для существенного и положительного изме-

нения симптомов и/или состояний, подлежащих лечению (например, обеспечивает положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, применяемого конкретного активного ингредиента(ингредиентов), применяемого конкретного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества(веществ)/носителя(носителей) и подобных факторов, находящихся в пределах знаний и опыта лечащего врача. Эффективное количество будет обычно находиться в диапазоне от 0,1 мг до 1000 мг.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в достижении ингибирующего эффекта в отношении киназы IRAK4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в достижении ингибирующего эффекта в отношении киназы IRAK4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ достижения ингибирующего эффекта в отношении киназы IRAK4, который включает введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в достижении избирательного ингибирующего эффекта в отношении киназы IRAK4. В таких случаях избирательный ингибирующий эффект указывает на то, что концентрация соединения по изобретению, необходимая для достижения 50% ингибирования активности киназы IRAK4 *in vitro* ниже в 10, 100 или 1000 раз или больше, чем таковая, необходимая для достижения 50% ингибирования другой киназы, например, другой киназы, ингибирование которой приводит к возникновению токсичного побочного эффекта.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в достижении избирательного ингибирующего эффекта в отношении киназы IRAK4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления также предусмотрен способ достижения селективного ингибирующего эффекта в отношении киназы IRAK4, который включает введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В данном документе описаны соединения, которые способны ингибировать киназу IRAK4. В биохимических и клеточных анализах показано, что соединения по настоящему описанию являются сильными ингибиторами киназы IRAK4 и, следовательно, могут применяться в лечении нарушений, опосредованных киназной активностью IRAK4, в частности, в лечении респираторных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), воспалительных заболеваний и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миозит, синдром Шегрена, системный склероз, подагра, эндометриоз, атопический дерматит и псориаз.

В вариантах осуществления предусмотрено применение соединения по изобретению для лечения респираторного заболевания, где необязательно респираторное заболевание представляет собой астму и хроническую обструктивную болезнь легких (COPD).

В вариантах осуществления предусмотрено применение соединения по изобретению для лечения воспалительных заболеваний или аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миозит, синдром Шегрена, системный склероз, подагра, эндометриоз, атопический дерматит и псориаз.

В вариантах осуществления предусмотрен способ лечения, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению нуждающемуся в этом пациенту, где у пациента имеются респираторные заболевания, где необязательно респираторное заболевание представляет собой астму и хроническую обструктивную болезнь легких (COPD).

В вариантах осуществления предусмотрен способ лечения, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению нуждающемуся в этом пациенту, где у пациента имеются воспалительные заболевания или аутовоспалительные/аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миозит, синдром Шегрена, системный склероз, подагра, эндометриоз, атопический дерматит и псориаз.

В соответствии с дополнительным аспектом описания предусмотрено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе выше, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении нарушений, опосредованных киназной активностью IRAK4, в частности, в лечении респираторных заболеваний, таких

как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), воспалительных заболеваний и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миозит, синдром Шегрена, системный склероз, подагра, эндометриоз, атопический дерматит и псориаз.

Будет понятно, что следующие примеры предусмотрены для более полного понимания сути настоящего изобретения. Также будет понятно, что следующие примеры не предназначены для ограничения объема настоящего описания каким-либо образом.

#### Примеры

Используются следующие сокращения.

атм.	Стандартная единица атмосферного давления
водн.	Водный
BOC	<i>трет</i> -Бутилоксикарбонил
CO	Монооксид углерода
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат цезия
DCE	1,2-Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфанил)ферроцен
dppp	1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
FA	Муравьиная кислота
г	Грамм(-ы)
ч.	Час(-ы)
HATU	<i>N</i> -[(Диметиламино)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло-[4,5- <i>b</i> ]пиридин-1-илметиле]- <i>N</i> -метилметанаминия гексафторфосфат- <i>N</i> -оксид
HCl	Хлористоводородная кислота
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат калия
KF	Фторид калия
KOH	Гидроксид калия
л	Литр(-ы)
LiOH	Гидроксид лития
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин.	Минута(-ы)
мл	Миллилитр(-ы)
MsCl	Метансульфонилхлорид
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NaBH <sub>4</sub>	Тетрагидроборат натрия
NaN	Гидрид натрия

NaOH	Гидроксид натрия
NH <sub>3</sub>	Аммиак
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>	Бикарбонат аммония
NH <sub>4</sub> Cl	Хлорид аммония
NH <sub>4</sub> OH	Гидроксид аммония
нм	Нанометр
N <sub>2</sub>	Азот
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	Дихлорид [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> – CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ацетат палладия(II)
Pd(OH) <sub>2</sub>	Гидроксид палладия(II)
PE	Петролейный эфир
PMB	<i>n</i> -Метоксибензил
преп.	Препаративный
<i>i</i> -PrOH	2-Пропанол
к. т.	Комнатная температура
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
ТЗР	Ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TFA	Трифторуксусная кислота
TEA	Триэтиламин
TsCl	4-Метилбензолсульфонилхлорид

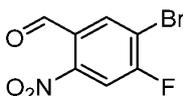
Аббревиатуры, используемые для аналитических данных, если не определены выше, соответствуют общему применению в данной области техники (см. J Med Chem Standard Abbreviations and Acronyms [http://pubsapp.acs.org/paragonplus/submission/jmcmarr/jmcmarr\\_abbreviations.pdf?](http://pubsapp.acs.org/paragonplus/submission/jmcmarr/jmcmarr_abbreviations.pdf?)).

Названия соединений, представленные ниже, получены с применением PerkinElmer ChemDraw Professional, версия 20.0.2.51. В случаях, если имеет место неясность в отношении абсолютной стереохимии, указана относительная стереохимия, насколько это возможно.

Получение промежуточных соединений.

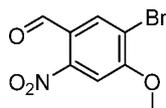
Синтез промежуточного соединения Int I-1. 5-Бром-4-метокси-2-нитробензальдегида.

5-Бром-4-фтор-2-нитробензальдегид.



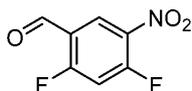
Раствор дымящей азотной кислоты (12,0 мл, 0,3 моль) в концентрированной серной кислоте (25 мл) добавляли по каплям к 3-бром-4-фторбензальдегиду (19,3 г, 95,1 ммоль) в концентрированной серной кислоте (75 мл) при 0°C. Полученный желтый раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4 дн. Затем реакционную смесь выливали на измельченный лед и полученный осадок собирали путем фильтрации с получением 5-бром-4-фтор-2-нитробензальдегида (22,6 г, 96%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ESI-), [M-H]<sup>-</sup>=245/247.

5-Бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (Int I-1).



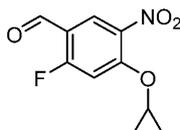
Метоксид натрия (10,9 г, 60,6 ммоль) в MeOH (46 мл) добавляли к 5-бром-4-фтор-2-нитробензальдегиду (10,0 г, 40,3 ммоль) в MeOH (150 мл) при к.т. После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь гасили с помощью воды (300 мл), образованное твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью воды (100 мл) с получением 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегида (6,6 г, 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

Синтез промежуточного соединения Int I-2. 6-Циклопропокси-5-нитро-1H-индазола.  
2,4-Дифтор-5-нитробензальдегид.



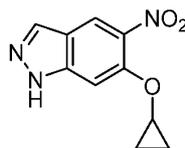
К раствору 2,4-дифторбензальдегида (50,0 г, 351,9 ммоль) в серной кислоте (180 мл) медленно добавляли смесь азотной кислоты (15 М) (30,5 мл, 457,4 ммоль) и серной кислоты (900 мл) в течение периода 1 ч при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 3 ч. перед тем, как смесь выливали в лед/воду и экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в атмосфере пониженного давления с получением 2,4-дифтор-5-нитробензальдегида (50,0 г, 76%) в виде желтого масла.

4-Циклопропокси-2-фтор-5-нитробензальдегид.



2,4-Дифтор-5-нитробензальдегид (20,0 г, 106,9 ммоль), циклопропанол (6,2 г, 106,9 ммоль) и DIPEA (37,3 мл, 213,8 ммоль) в DMF (25 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., выливали в лед/воду (750 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (350 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением PE/EtOAc (6:1)) с получением неочищенного 4-циклопропокси-2-фтор-5-нитробензальдегида (12,0 г) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=226 [M+H]<sup>+</sup>.

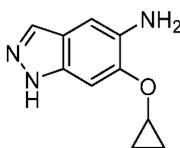
6-Циклопропокси-5-нитро-1H-индазол (Int I-2).



4-Циклопропокси-2-фтор-5-нитробензальдегид (37,0 г, 164,3 ммоль) медленно добавляли в гидрат гидразина (80% в воде) (32,9 г, 525,8 ммоль) в EtOH (100 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и затем перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-циклопропокси-5-нитро-1H-индазола (34,0 г, 94%) в виде красного твердого вещества, MS ESI, масса/заряд=220 [M+H]<sup>+</sup>.

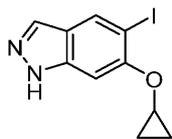
Синтез промежуточного соединения Int I-3. 6-Циклопропокси-5-йод-1H-индазола.

6-Циклопропокси-1H-индазол-5-амин.



К суспензии 6-циклопропокси-5-нитро-1H-индазола (Int I-2) (35,0 г, 159,7 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (42,7 г, 798,4 ммоль) в EtOH (100 мл)/вода (100 мл) добавляли железо (44,6 г, 798,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, охлаждали до к.т. фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением PE/EtOAc (2:1)) с получением 6-циклопропокси-1H-индазол-5-амин (15,3 г, 51%) в виде красного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд =190 [M+H]<sup>+</sup>.

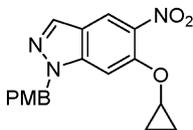
6-Циклопропокси-5-йод-1H-индазол (Int I-3).



К раствору 6-циклопропокси-1H-индазол-5-амин (5,0 г, 26,4 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) медленно добавляли раствор нитрита натрия (2,7 г, 39,6 ммоль) в воде (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор йодида калия (8,8 г, 52,9 ммоль) в воде (10 мл) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

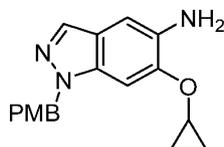
помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением PE/EtOAc (2:1)) с получением 6-циклопропокси-5-йод-1H-индазола (4,0 г, 50%) в виде красного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 0,61 - 0,95 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=301 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточного соединения Int I-4. 5-Бром-6-циклопропокси-1H-индазола.  
6-Циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-5-нитро-1H-индазол.



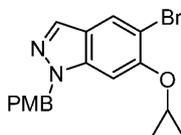
NaH (60 вес.%) (2,6 г, 63,9 ммоль) медленно добавляли к 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (7,5 г, 47,9 ммоль) и 6-циклопропокси-5-нитро-1H-индазолу (Int I-2) (7,0 г, 31,9 ммоль) в DMF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (750 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1×400 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением PE/EtOAc 2/1) с получением 6-циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-5-нитро-1H-индазола (6,0 г, 55%) в виде красного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=340 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-1H-индазол-5-амин.



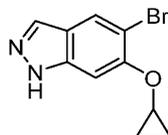
Железо (4,9 г, 88,4 ммоль) добавляли к NH<sub>4</sub>Cl (4,7 г, 88,4 ммоль) и 6-циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-5-нитро-1H-индазолу (6,0 г, 17,7 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (20,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до к.т. и затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением PE/EtOAc 2/1) с получением 6-циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-1H-индазол-5-амин (4,8 г, 88%) в виде красной смолы. MS ESI, масса/заряд=310 [M+H]<sup>+</sup>.

5-Бром-6-циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-1H-индазол.



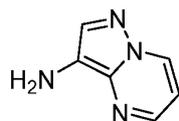
Бромид меди (464 мг, 3,2 ммоль) добавляли к трет-бутилнитриту (333 мг, 3,2 ммоль) и 6-циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-1H-индазол-5-амину (500 мг, 1,6 ммоль) в MeCN (5 мл) при 16°C в течение периода 20 мин. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до к.т., затем выливали в воду (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×400 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением EtOAc/PE (1:3)) с получением 5-бром-6-циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-1H-индазола (68 мг, 11%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=373/375 [M+H]<sup>+</sup>.

5-Бром-6-циклопропокси-1H-индазол (Int I-4).



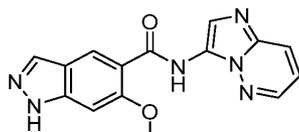
TFA (3,0 мл, 39,0 ммоль) добавляли к 5-бром-6-циклопропокси-1-(4-метоксибензил)-1H-индазолу (400 мг, 1,1 ммоль) в DCE (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, охлаждали до к.т. и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш С18-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 100% MeCN в воде (5% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 5-бром-6-циклопропокси-1H-индазола (156 мг, 58%) в виде серого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,00 (tt, 1H), 0,83 - 0,92 (m, 2H), 0,70 - 0,80 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=253/255 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточного соединения Int I-5. Пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина.



Водн. раствор  $\text{NH}_3$  (25%) (34,9 мл, 403,0 ммоль) добавляли к раствору соли TFA пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (20,0 г, 80,6 ммоль) в EtOH (300 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч перед тем, как смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 50-90% EtOAc в PE) с получением пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (9,9 г, 92%) в виде оранжевого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=135  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

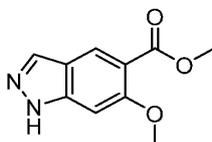
Синтез промежуточного соединения Int II-1. N-(Имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамид.



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (89 мг, 0,4 ммоль) добавляли к TEA (3,7 мл, 26,4 ммоль), dppp (165 мг, 0,4 ммоль), 5-бром-6-метокси-1H-индазолу (2,0 г, 8,8 ммоль) и имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амину (1,3 г, 9,7 ммоль) в дегазированном MeCN (30 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при 4 бар при 100°C в течение 23 ч. После охлаждения смеси до к.т. образовавшийся осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью MeCN (2 мл) и высушивали под вакуумом с получением N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамид (2,4 г, 87%) в виде серого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,86 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,01 - 8,12 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,18 (s, 3H). масса/заряд (ESI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+=309$ .

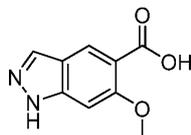
Синтез промежуточного соединения Int II-2. 6-Метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид.

Метил-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилат.



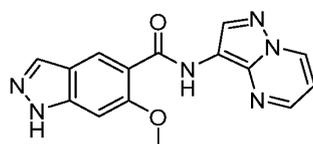
Раствор  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (9,7 г, 13,2 ммоль), DIPEA (77 мл, 440,4 ммоль) и 5-бром-6-метокси-1H-индазола (20,0 г, 88 ммоль) в MeOH (500 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 110°C в течение 12 ч. После охлаждения смеси до к.т. реакционную смесь фильтровали через диоксид кремния и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 0 до 30% EtOAc в PE) с получением метил-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилата (8,0 г, 44%) в виде коричневого твердого вещества, масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=207$ .

6-Метокси-1H-индазол-5-карбоновая кислота.



LiOH (732 мг, 30,5 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к метил-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилату (2,1 г, 10,2 ммоль) в MeOH (5 мл) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч и затем подкисляли с помощью водн. HCl (0,1 M). Образовавшийся осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением 6-метокси-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (1,6 г, 80%) в виде серого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. Масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=193$ .

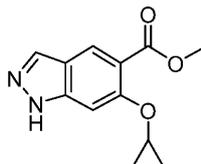
6-Метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-2).



Пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (Int I-5) (7,3 г, 54,0 ммоль) добавляли к НАТУ (20,6 г, 54,0 ммоль), DIPEA (36 мл, 208,0 ммоль) и 6-метокси-1Н-индазол-5-карбоновой кислоте (8,0 г, 42,0 ммоль) в THF (20 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и образованное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением 6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксамид (10,0 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,13 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,01 - 9,12 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,53 - 8,56 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 1H), 4,10 (s, 3H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=309.

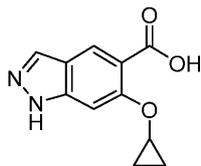
Синтез промежуточного соединения Int II-3. 6-Циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксамид.

Метил-6-циклопропокси-1Н-индазол-5-карбоксилат.



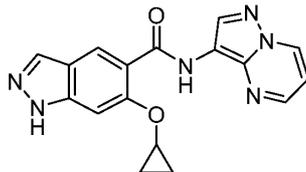
Суспензию 5-бром-6-циклопропокси-1Н-индазола (Int I-4) (5,5 г, 21,7 ммоль), DIPEA (2,1 г, 16,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15,9 г, 21,7 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 110°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-50% EtOAc в PE) с получением метил-6-циклопропокси-1Н-индазол-5-карбоксилата (4,4 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=233 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-1Н-индазол-5-карбоновая кислота.



К раствору метил-6-циклопропокси-1Н-индазол-5-карбоксилата (4,4 г, 19,0 ммоль) в MeOH (5 мл) при к.т. добавляли раствор LiOH (1,4 г, 56,8 ммоль) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (25 мл) и промывали с помощью EtOAc (10 мл×3). Водн. слой подкисляли до pH 4-5 с помощью 0,1н. HCl и собирали образовавшийся осадок путем фильтрации с получением 6-циклопропокси-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты (2,7 г, 65%). MS ESI, масса/заряд=219 [M+H]<sup>+</sup>.

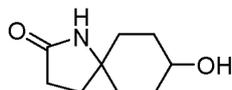
6-Циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксамид (Int II-3).



К раствору 6-циклопропокси-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты (5,5 г, 25,2 ммоль), НАТУ (14,4 г, 37,8 ммоль) и DIPEA (22,0 мл, 126,0 ммоль) в DMF (6 мл) и THF (54 мл) при к.т. добавляли пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (Int I-5) (5,1 г, 37,8 ммоль) добавляли. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (1 л) и образовавшийся осадок собирали путем фильтрации. Твердое вещество суспендировали в MeOH (150 мл) с последующим добавлением K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 г) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем суспензию выливали в воду (1 л) и фильтровали с получением 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксамид (6,9 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,14 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,97 - 9,17 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 - 8,64 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,95 - 7,10 (m, 1H), 4,17 - 4,39 (m, 1H), 1,06 - 0,90 (m, 2H), 0,90 - 1,20 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=335 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточного соединения Int III-1. 1-Метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфоната.

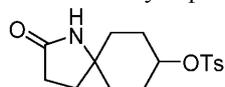
8-Гидрокси-1-азаспиро[4.5]декан-2-он.



К 1-азаспиро[4.5]декан-2,8-диону (4,5 г, 26,9 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub>

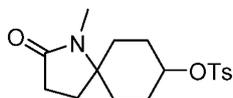
(2,0 г, 53,8 ммоль) одной порцией и полученный раствор перемешивали при к.т. Через 14 ч реакционную смесь гасили с помощью EtOAc (50 мл), растворитель удаляли *in vacuo* и полученный осадок очищали с применением хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением EtOAc) с получением 8-гидрокси-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (2,5 г, 55%) в виде бесцветного масла. Масса/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=170$ .

2-Оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфонат.



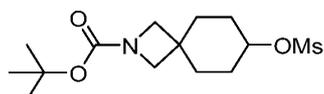
TsCl (6,8 г, 35,8 ммоль) медленно добавляли к раствору 8-гидрокси-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (2,8 г, 16,3 ммоль), DMAP (199 мг, 1,6 ммоль) и TEA (9,1 мл, 65,0 ммоль) в DCM (15 мл) при к.т. в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (15 мл×3), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 30-60% EtOAc в PE) с получением 2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфоната (2,00 г, 38%) в виде бесцветного твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,79 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,39 - 4,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 - 2,19 (m, 2H), 1,48 - 1,83 (m, 8H), 1,35 - 1,48 (m, 2H). масса/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=324$ .

1-Метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфонат (Int III-1).



К раствору 2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфоната (1,9 г, 5,9 ммоль) в DMF (8 мл) при  $0^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  добавляли NaH (60 вес.%) (352 мг, 8,8 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 30 мин с последующим добавлением йодметана (1,5 мл, 23,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 6 ч и затем гасили с помощью воды (10 мл). Смесь очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-60% MeCN в воде (0,5%  $NH_4OH$ )) с получением 1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфоната (1,8 г, 91%) в виде бесцветного твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ) (3:1 смесь изомеров)  $\delta$  7,78 - 7,86 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,61 - 4,70/4,43 - 4,53 (m, 1H) (изомеры), 2,59/2,55 (s, 3H) (изомеры), 2,42 (s, 3H), 2,13 - 2,23 (m, 2H), 1,54 - 1,89 (m, 8H), 1,15 - 1,26/1,26 - 1,37 (m, 2H) (изомеры), масса/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=338$ .

Синтез промежуточного соединения Int III-2. трет-Бутил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.

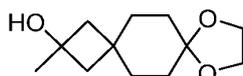


К трет-бутил-7-гидрокси-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилату (2,0 г, 8,3 ммоль) и TEA (2,3 мл, 16,6 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли MsCl (839 мкл, 10,8 ммоль) при  $0^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  и полученный раствор перемешивали при к.т. Через 15 ч реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл).

Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного трет-бутил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (2,70 г) в виде оранжевого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  4,57 - 4,70 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,71 - 1,90 (m, 4H), 1,51 - 1,66 (m, 4H), 1,38 (s, 9H). масса/заряд (ESI+),  $[M-tBu+H]^+=264$ .

Синтез промежуточного соединения Int III-3. 2-Гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил-4-метилбензолсульфоната.

2-Метил-8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-ол.



Раствор бромида метилмагния в THF (3 н., 10,0 мл, 30,0 ммоль) медленно добавляли к 8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-ону (2,0 г, 10,2 ммоль) в THF (50 мл) при  $-78^\circ C$  в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $-65^\circ C$  и в течение 2 ч при  $-40^\circ C$ . Реакционную смесь гасили при  $-40^\circ C$  с помощью водн. насыщенного раствора  $NH_4Cl$  (50 мл), обеспечивали нагревание до к.т. и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный осадок очищали с использованием хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 30% до 40% EtOAc в PE) с получением

2-метил-8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-ола (2,1 г, 97%) в виде бесцветного масла.

2-Гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-он.



Водн. раствор HCl (2н., 20 мл, 40 ммоль) медленно добавляли к 2-метил-8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-олу (2,1 г, 9,9 ммоль) в THF (20 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали до pH 7 с помощью водн. раствора NaOH (2 М) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (1×50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo с получением неочищенного 2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-она (1,7 г) в виде бесцветного масла. Масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=169.

2-Метилспиро[3.5]нонан-2,7-диол.



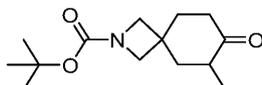
NaBH<sub>4</sub> (37,8 мг, 1,0 ммоль) медленно добавляли к неочищенному 2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ону (84 мг) в MeOH (3 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем растворитель удаляли in vacuo и полученный осадок очищали с применением хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 50% до 70% EtOAc в PE) с получением 2-метилспиро[3.5]нонан-2,7-диола (78 мг, 92%) в виде бесцветного твердого вещества.

2-Гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил-4-метилбензолсульфонат (Int III-3).



TsCl (4,0 г, 21,0 ммоль) медленно добавляли к 2-метилспиро[3.5]нонан-2,7-диолу (1,2 г, 7,1 ммоль), DMAP (172 мг, 1,4 ммоль) и TEA (4,9 мл, 35,2 ммоль) в DCM (50 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> и полученную смесь перемешивали при 50°C. Через 16 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., гасили с помощью воды (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Полученный осадок очищали с применением хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 10% до 50% EtOAc в PE) с получением 2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил-4-метилбензолсульфоната (1,7 г, 74%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,38 - 4,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,21 - 1,81 (m, 12H), 1,18 (s, 3H).

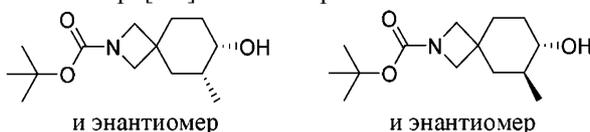
Синтез промежуточного соединения Int III-4. трет-Бутил-6-метил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.



1 М LiHMDS в THF (157,0 мл, 157,0 ммоль) добавляли к THF (100 мл) при -78°C с последующим добавлением по каплям раствора трет-бутил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (18,8 г, 78,6 ммоль) в THF (300 мл) в течение периода 30 мин. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям йодметан (22,3 г, 157,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 30 мин с последующим перемешиванием при к.т. в течение 15 ч. Смесь гасили с помощью ледяной воды (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×3). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 16-20% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-6-метил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (9,5 г, 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,83 (br. s, 2H), 3,53 (br. s, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 2H), 2,06 - 2,22 (m, 3H), 1,72 - 1,83 (m, 1H), 1,47 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,88 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=239 [M-tBu+CH<sub>3</sub>CN+2H]<sup>+</sup>.

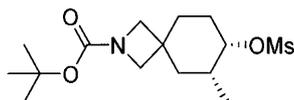
Синтез промежуточных соединений Int III-5 и Int III-6. рас-трет-Бутил-(6R,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата и рас-трет-бутил-(6S,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.

рас-трет-Бутил-(6R,7S)-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат и рас-трет-бутил-(6S,7S)-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.



К раствору трет-бутил-6-метил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (Int III-4) (19,5 г, 77,0 ммоль) в MeOH (300 мл) при 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (5,8 г, 153,9 ммоль) порциями в течение периода 40 мин в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь нагревали до к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью солевого раствора (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле ((1.): с элюированием с применением 25-30% EtOAc в PE; (2.): с элюированием с применением 25% EtOAc в PE) с получением гас-трет-бутил-(6R,7S)-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (13,6 г, 69%) и гас-трет-бутил-(6S,7S)-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,8 г, 9%) в виде бесцветных твердых веществ. (6R,7S)-изомер: MS ESI, масса/заряд=200 [M-tBu+2H]<sup>+</sup>; (6S,7S)-изомер: MS ESI, масса/заряд=200 [M-tBu+2H]<sup>+</sup>.

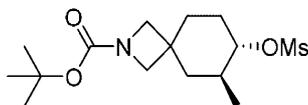
гас-трет-Бутил-(6R,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (Int III-5).



и энантиомер

MsCl (7,7 мл, 98,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору гас-трет-бутил-(6R,7S)-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (4,2 г, 16,5 ммоль) и TEA (22,9 мл, 165 ммоль) в DCM (20 мл) при к.т. в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь промывали с помощью воды (25 мл×2). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 50 до 100% EtOAc в PE) с получением гас-трет-бутил-(6R,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (3,5 г, 64%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,64 - 4,68 (m, 1H), 3,41 - 3,61 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 1,94 - 2,02 (m, 1H), 1,52 - 1,82 (m, 5H), 1,38 (s, 10H), 0,88 - 0,97 (m, 3H).

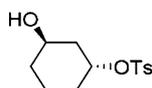
гас-трет-Бутил-(6S,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (Int III-6).



и энантиомер

MsCl (0,55 мл, 7,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору гас-трет-бутил-(6S,7S)-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,8 г, 7,1 ммоль) и TEA (983 мкл, 7,1 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (15 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-60% EtOAc в PE) с получением гас-трет-бутил-(6S,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,4 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=667 [2M+H]<sup>+</sup>.

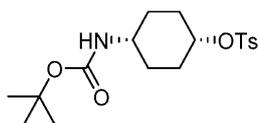
Синтез промежуточного соединения Int III-7. гас-(1R,3R)-3-Гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната.



и энантиомер

TsCl (8,2 г, 42,0 ммоль) добавляли к TEA (12,0 мл, 86,1 ммоль), DMAP (526 мг, 4,3 ммоль) и гас-(1R,3R)-циклогексан-1,3-диола (5 мг, 43,0 ммоль) в DCM (300 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к.т. Через 2 ч реакционную смесь гасили с помощью воды (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Полученный осадок очищали с применением хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 0% до 40% EtOAc в DCM) с получением гас-(1R,3R)-3-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната (5,0 г, 43%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,68 - 4,80 (m, 1H), 4,59 (br. s, 1H), 3,70 - 3,81 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,20 - 1,73 (m, 8H).

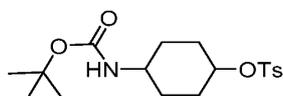
Синтез промежуточного соединения Int III-8. (1s,4s)-4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната.



TsCl (33,2 г, 174,2 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)карбамата (15,0 г, 69,7 ммоль), DMAP (851 мг, 7,0 ммоль) и TEA (29,1 мл, 209,0 ммоль) в DCM (300 мл) в течение периода 5 мин при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., разбавляли с помощью DCM (500 мл), промывали с помощью солевого раствора (150 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 10-50% EtOAc в PE) с получением (1s,4s)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (15,5 г, 60%) в виде бесцветного твердого вещества.

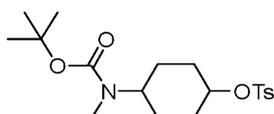
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 - 7,85 (m, 2H), 7,41 - 7,54 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,14 - 3,34 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,61 - 1,79 (m, 2H), 1,32 - 1,60 (m, 15H).

Синтез промежуточного соединения Int III-9. 4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната.



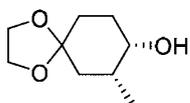
TsCl (21,3 г, 111,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору трет-бутил-(4-гидроксициклогексил)карбамата (соотношение цис/транс 1:5) (20,0 г, 92,9 ммоль) и TEA (25,9 мл, 185,8 ммоль) в DCM (400 мл) в течение периода 5 мин при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (400 мл), промывали с помощью воды (150 мл×2) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 10-25% EtOAc в PE) с получением 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (соотношение цис/транс 1:5) (26,0 г, 76%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:5 mixture of cis/trans-изомеры) δ 7,75 - 7,85 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,81/6,71 (d, 1H) (изомеры), 4,54 - 4,62/4,27 - 4,42 (m, 1H) (изомеры), 3,10 - 3,28 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,62 - 1,83 (m, 4H), 1,39 - 1,58 (m, 2H), 1,30 - 1,38 (m, 9H) (изомеры), 1,09 - 1,27 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=270 [M-Вос+2H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточного соединения Int III-10. 4-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната.

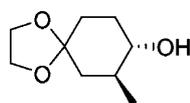


Йодметан (3,8 г, 27,1 ммоль) добавляли по каплям к суспензии NaNH (60 вес.%) (812 мг, 20,3 ммоль) и 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (соотношение цис/транс 1:5) (Int III-9) (5,0 г, 13,5 ммоль) в DMF (50 мл) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т., реакционную смесь гасили с помощью воды (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (100 мл×4), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 10-25% EtOAc в PE) с получением 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (соотношение цис/транс 1:5) (2,5 г, 48%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,32 - 4,45 (m, 1H), 3,57 - 3,89 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,67 - 1,91 (m, 2H), 1,42 - 1,67 (m, 6H), 1,38 (s, 9H). MS ESI, масса/заряд=284 [M-Вос+2H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточных соединений Int III-11 и Int III-12. гас-(7R,8S)-7-Метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-олаи гас-(7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола.



и энантиомер

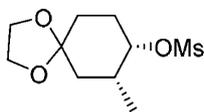


и энантиомер

К раствору 7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (50,0 г, 293,8 ммоль) в MeOH (500 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaNH<sub>4</sub> (22,3 г, 587,5 ммоль) порциями в течение периода 20 мин. Полученную

смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 16% EtOAc в PE) с получением *rac*-(7R,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (3,18 г, 6%) и *rac*-(7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (19,00 г, 38%). *rac*-(7R,8S)-изомеры:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,27 (d, 1H), 3,75 - 3,9 (m, 4H), 3,51 - 3,6 (m, 1H), 1,44 - 1,78 (m, 5H), 1,25 - 1,44 (m, 2H), 0,86 (d, 3H). *rac*-(7S,8S)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,45 (d, 1H), 3,75 - 3,89 (m, 4H), 2,89 - 3,05 (m, 1H), 1,27 - 1,77 (m, 6H), 1,19 (t, 1H), 0,90 (d, 3H).

Синтез промежуточного соединения Int III-13. *rac*-(7R,8S)-7-Метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфоната.



и энантиомер

MsCl (1,4 мл, 17,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору *rac*-(7R,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (Int III-11) (2,5 г, 14,5 ммоль) и TEA (6,1 мл, 43,6 ммоль) в DCM (50 мл) в течение периода 30 мин при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью солевого раствора (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-20% EtOAc в PE) с получением *rac*-(7R,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфоната (2,1 г, 58%) в виде коричневого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,71 (br. s, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 1,85 - 2,02 (m, 1H), 1,32 - 1,83 (m, 5H), 0,94 (d, 3H).

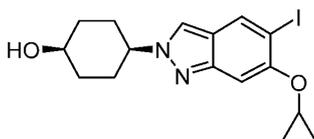
Синтез промежуточного соединения Int IV-1. (1s,4s)-4-(6-Циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-ола.

(1r,4r)-4-Гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфонат.



К раствору TsCl (8,2 г, 43,0 ммоль), TEA (8,7 г, 86,1 ммоль) и DMAP (591 мг, 4,8 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли (1r,4r)-циклогексан-1,4-диол (5,0 г, 43,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 20-50% EtOAc в PE) с получением (1R,4R)-4-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната (2,1 г, 18%) в виде бесцветного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,78 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,40 - 4,53 (m, 1H), 3,39 - 3,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,60 - 1,83 (m, 4H), 1,32 - 1,60 (m, 2H), 1,13 - 1,32 (m, 2H).

(1s,4s)-4-(6-Циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-ол (Int IV-1).



К раствору 6-циклопропокси-5-йод-1H-индазола (Int I-3) (300 мг, 1,0 ммоль) и KOH (224 мг, 4,0 ммоль) в DMF (30 мл) при к.т. добавляли (1r,4r)-4-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфонат (946 мг, 3,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (50 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением (1s,4s)-4-(6-циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-ола (115 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=399 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточного соединения Int IV-2. (1r,4r)-4-(6-Циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-ола.

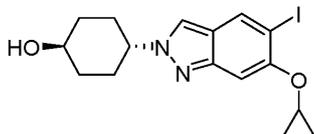
(1s,4s)-4-Гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфонат.



К раствору (1s,4s)-циклогексан-1,4-диола (3,0 г, 25,8 ммоль), TEA (5,2 г, 51,7 ммоль) и DMAP (316 мг, 2,6 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли TsCl (5,2 г, 27,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и последовательно промывали с помощью 0,1н. HCl (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой высушивали над

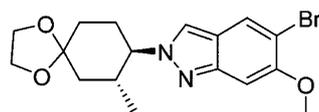
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-60% EtOAc в PE) с получением (1*s*,4*s*)-4-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната (2,2 г, 32%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,47 - 4,55 (m, 1H), 3,43 - 3,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,60 - 1,78 (m, 2H), 1,35-1,60 (m, 6H).

(1*r*,4*r*)-4-(6-Циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-ол (Int IV-2).



К раствору (1*s*,4*s*)-4-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната (1,3 г, 4,7 ммоль) и 6-циклопропокси-5-йод-1H-индазола (Int I-3) (350 мг, 1,2 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли KOH (196 мг, 3,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (50 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением (1*r*,4*r*)-4-(6-циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-ола (110 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,66 (br. s, 1H), 4,32 - 4,47 (m, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 1H), 3,43 - 3,59 (m, 1H), 1,82 - 2,12 (m, 6H), 1,35 - 1,47 (m, 2H), 0,82 - 0,91 (m, 2H), 0,66 - 0,75 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=399 [M+H]<sup>+</sup>.

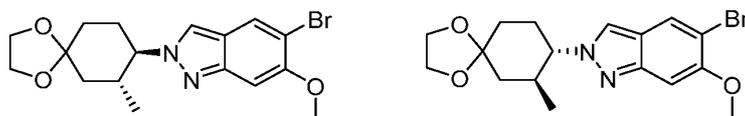
Синтез промежуточного соединения Int IV-3. гас-5-Бром-6-метокси-2-((7*R*,8*R*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола.



и энантиомер

К раствору 5-бром-6-метокси-1H-индазола (1,5 г, 6,6 ммоль) и KOH (1,5 г, 26,4 ммоль) в DMF (40 мл) при к.т. добавляли гас-(7*R*,8*S*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфонат (Int III-13) (2,0 г, 8,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали с помощью солевого раствора (150 мл×4). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением гас-5-бром-6-метокси-2-((7*R*,8*R*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола (600 мг, 22%) в виде коричневого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=381/383 [M+H]<sup>+</sup>.

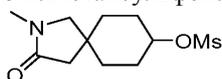
Синтез промежуточных соединений Int IV-4 и Int IV-5. 5-Бром-6-метокси-2-((7*R*,8*R*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола и 5-бром-6-метокси-2-((7*S*,8*S*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола.



гас-5-Бром-6-метокси-2-((7*R*,8*R*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол (Int IV-3) (7,3 г, 19,2 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC (Chiralpak® IG, 5 мкм, 50×250 мм; изократический режим с применением 50% MeOH (0,1% 2*n*. NH<sub>3</sub>-MeOH) в CO<sub>2</sub> (35°C, 100 бар); 200 мл/мин) с получением 5-бром-6-метокси-2-((7*R*,8*R*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола (3,1 г, 43%, 100% э.и.) и 5-бром-6-метокси-2-((7*S*,8*S*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола (3,0 г, 41%, 100% э.и.), обоих в виде серых твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,13 (td, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,26 - 2,43 (m, 1H), 2,19 (td, 1H), 1,75 - 1,99 (m, 3H), 1,68 (td, 1H), 1,46 (t, 1H), 0,52 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=381/383 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточных соединений Int IV-6 и Int IV-7. (5*s*,8*s*)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она и (5*r*,8*r*)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она.

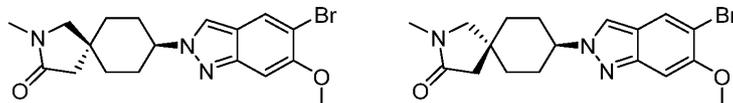
2-Метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-илметансульфонат.



MsCl (2,0 г, 17,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору 8-гидрокси-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она (1,9 г, 10,4 ммоль) и DIPEA (4,7 г, 36,3 ммоль) в DCM (25 мл) при 0°C. Полученную смесь нагрева-

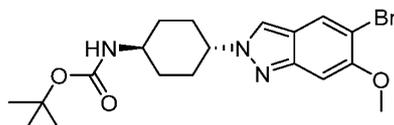
ли до к.т. и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили с помощью ледяного водн. полунасыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением DCM) с получением 2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-илметансульфоната (3,1 г, 96%) в виде оранжевого масла.

(5s,8s)-8-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-он (Int IV-6) и (5r,8r)-8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-он (Int IV-7).



К раствору 5-бром-6-метокси-1Н-индазола (775 мг, 3,4 ммоль) и KOH (434 мг, 7,0 ммоль) в THF (15 мл) при 75°C добавляли 2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-илметансульфонат (1,3 г, 5,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью воды, экстрагировали с помощью DCM (40 мл×4), высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток загружали в 10 г обменный картридж Isolute®SCX2. Картридж промывали с помощью DCM/MeOH (1:1) (150 мл) с удалением нежелательного изомера 1Н-индазола и затем элюировали с помощью 100 мл 2н. раствора  $\text{NH}_3$ -MeOH/DCM (1:1) с получением неочищенного продукта после выпаривания растворителя. Коричневый остаток дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением EtOAc и затем с помощью 0-2% 2н. раствора  $\text{NH}_3$ -MeOH в DCM) с получением 8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она. Данный материал дополнительно разделяли с помощью хиральной препаративной SFC (Lux® Cellulose-3, 5 мкм, 30 мм×250 мм; изократический режим с применением 20% EtOH (20 мМ диэтиламин) в  $\text{CO}_2$  (40С, 130 бар); 120 мл/мин) с получением в виде элюируемого первым изомера (5s,8s)-8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она (153 мг, 3%, 100% э.и.) и в виде элюируемого вторым изомера (5r,8r)-8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она (153 мг, 3%, 99,2% э.и.). (5s,8s)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,26 - 4,36 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,12 - 2,20 (m, 2H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,57 - 1,68 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=392/394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (5r,8r)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,18 - 2,26 (m, 2H), 1,96 - 2,09 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,57 - 1,69 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=392/394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

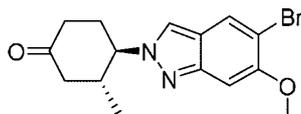
Синтез промежуточного соединения Int IV-8. трет-Бутил-((1r,4r)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)карбамата.



К раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамата (10,5 г, 49,0 ммоль) в *i*-PrOH (200 мл) при к.т. добавляли 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (Int I-1) (12,7 г, 49,0 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. с последующим добавлением три-*n*-бутилфосфина (29,7 г, 147,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 9-50% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-((1r,4r)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)карбамата (14,2 г, 68%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=424/426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез промежуточных соединений Int V-1 и Int V-2. N-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и N-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксамид.

гас-(3R,4R)-4-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-он.

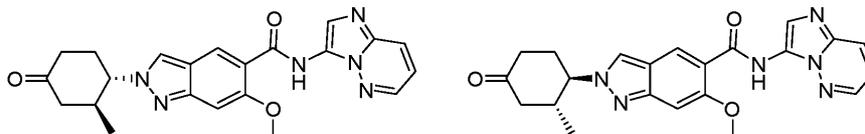


и энантиомер

гас-5-Бром-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол (Int IV-3) (400 мг, 1,1 ммоль) добавляли к 1,2н. раствору HCl и THF (5 мл)/вода (5 мл) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-60% MeCN в воде (0,05% TFA)) с получением гас-(3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она (330 мг, 93%) в виде жел-

того твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=337/339 [M+H]<sup>+</sup>.

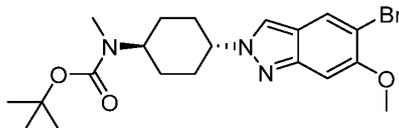
N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-1) и N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-2).



Суспензию гас-(3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она (330 мг, 1,0 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амина (201 мг, 1,5 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22 мг, 0,1 ммоль), dppf (81 мг, 0,2 ммоль) и TEA (409 мкл, 2,9 ммоль) в MeCN (15 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 90°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением гас-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Данный материал разделяли с помощью препаративной хиральной SFC (Chiralpak® AS-H, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 45% i-PrOH (2 mM NH<sub>3</sub>-MeOH) и CO<sub>2</sub> (40°C, 70 бар); 40 мл/мин) с получением в виде элюируемого первым изомера N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (220 мг, 34%, 71,2% э.и.) и в виде элюируемого вторым изомера N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (200 мг, 31%, 83,3% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,61 -4,76 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,64 - 2,79 (m, 1H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,23 - 2,49 (m, 5H), 0,65 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=419 [M+H]<sup>+</sup>.

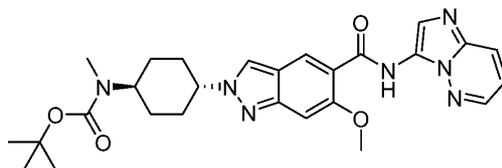
Синтез промежуточного соединения Int V-3. N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид.

трет-Бутил-((1r,4r)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат.



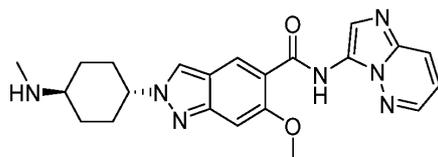
К раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)карбамата (Int IV-8) (990 мг, 2,3 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (60 вес.%) (1,1 г, 28,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим добавлением йодметана (662 мг, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч, затем гасили с помощью воды (10 мл) и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением трет-бутил-((1r,4r)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (600 мг, 59%) в виде черного твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=438/440 [M+H]<sup>+</sup>.

трет-Бутил-((1r,4r)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат.



Суспензию трет-бутил-((1r,4r)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (380 мг, 0,9 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амина (134 мг, 1,0 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (44 мг, 0,2 ммоль), dppf (165 мг, 0,4 ммоль) и TEA (604 мкл, 4,3 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% ацетонитрила в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением трет-бутил-((1r,4r)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (430 мг, 95%) в виде красного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,34 - 4,61 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 - 4,04 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,12 - 2,33 (m, 2H), 1,92 - 2,12 (m, 2H), 1,62 - 1,92 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS ESI, масса/заряд=520 [M+H]<sup>+</sup>.

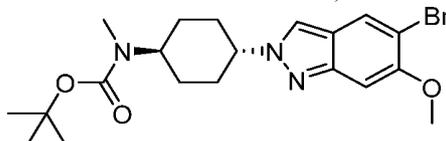
N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1г,4г)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-3).



трет-Бутил-((1г,4г)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат (430 мг, 0,8 ммоль) добавляли в 2н. HCl и диоксан (12 мл, 24,0 ммоль) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной соли HCl N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1г,4г)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (300 мг), которую применяли непосредственно без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (s, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,48 - 4,64 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,01 - 3,22 (m, 1H), 2,54 - 2,59 (m, 3H), 2,12 - 2,29 (m, 4H), 1,85 - 2,12 (m, 2H), 1,47 - 1,73 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=420 [M+H]<sup>+</sup>.

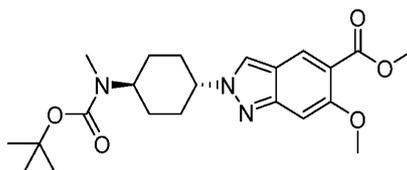
Синтез промежуточного соединения Int V-4. 6-Метокси-2-((1г,4г)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пирозоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.

трет-Бутил-((1г,4г)-4-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат.



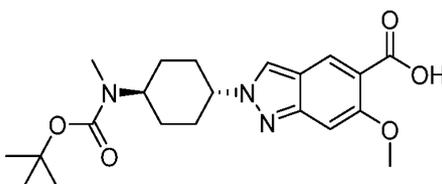
К раствору трет-бутил-((1г,4г)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)карбамата (Int IV-8) (4,2 г, 9,9 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaH (60 вес.%) (792 мг, 19,8 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 30 мин с последующим добавлением йодметана (1,2 мл, 19,8 ммоль). После перемешивания в течение 13 ч реакционную смесь гасили с помощью воды (150 мл). Осадок фильтровали, промывали с помощью воды (150 мл) и высушивали *in vacuo* с получением трет-бутил-((1г,4г)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (4,4 г, 100%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=438/440 [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-2-((1г,4г)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилат.



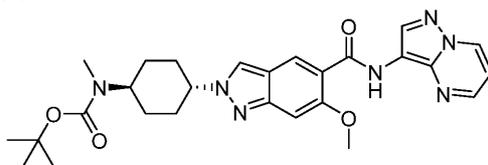
Суспензию трет-бутил-((1г,4г)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (4,3 г, 9,8 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (714 мг, 1,0 ммоль) и ТЕА (13,6 мл, 97,6 ммоль) в MeOH (125 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 30-50% EtOAc в PE) с получением метил-2-((1г,4г)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилата (3,8 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=418 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1г,4г)-4-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота.



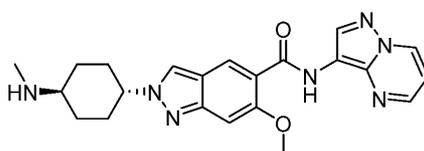
К раствору метил-2-((1г,4г)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилата (2,9 г, 6,9 ммоль) и MeOH (50 мл)/вода (25 мл) при к.т. добавляли NaOH (556 мг, 13,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и подкисляли до pH ~6 с помощью 4н. HCl. Осадок фильтровали, промывали с помощью воды (200 мл) и высушивали *in vacuo* с получением 2-((1г,4г)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (2,7 г, 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=404 [M+H]<sup>+</sup>.

трет-Бутил-((1*r*,4*r*)-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-илкарбамоил)-2*H*-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат.



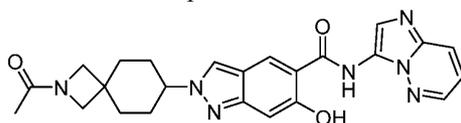
К раствору 2-((1*r*,4*r*)-4-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксильной кислоты (2,6 г, 6,4 ммоль) и DIPEA (3,4 мл, 19,3 ммоль) в DMF (50 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли HATU (2,9 г, 7,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин с последующим добавлением соли HCl пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-инамина (1,4 г, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 13 ч. Смесь разбавляли с помощью воды (100 мл) и фильтровали с получением неочищенного твердого вещества. Твердое вещество промывали с помощью воды (100 мл) и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-5% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-((1*r*,4*r*)-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)карбамоил)-2*H*-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (3,3 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=520 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(метиламино)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (Int V-4).



К раствору трет-бутил-((1*r*,4*r*)-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)карбамоил)-2*H*-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (3,3 г, 6,4 ммоль) в DCM (40 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 4*n*. HCl в диоксане (15,9 мл, 63,5 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соли HCl 6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(метиламино)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2,9 г) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=420 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез промежуточного соединения Int V-5. 2-(2-Ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-гидрокси-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид.



VBГ<sub>3</sub> (8,0 мл, 8,3 ммоль) добавляли по каплям к 2-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамиду (пример 21, см. ниже) (380 мг, 0,8 ммоль) в DCM (15 мл) в течение периода 5 мин при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> и полученную смесь перемешивали при 40°C. Через 6 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., гасили с помощью водн. насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и разбавляли с помощью солевого раствора (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с применением C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 25% MeCN в воде) с последующей хроматографией на силикагеле (с элюированием с применением от 9% до 10% MeOH в DCM) с получением 2-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-гидрокси-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (170 мг, 46%) в виде светло-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 11,69 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,33-4,53 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 1,83 - 2,12 (m, 6H), 1,76/1,78 (s, 3H) (ротамеры), 1,61-1,74 (m, 2H). масса/заряд (ESI)<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>=460.

### Примеры

*N*-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5*r*,8*r*)-1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 1).

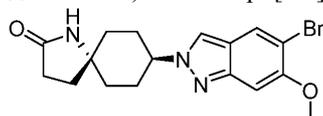
8-Амино-1-азаспиро[4.5]декан-2-он.



1-Азаспиро[4.5]декан-2,8-дион (1,0 г, 6,0 ммоль) смешивали с 4*n*. NH<sub>3</sub> в MeOH (46,0 мл, 0,18 моль)

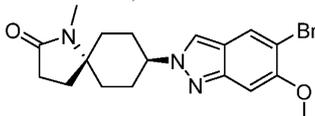
и перемешивали при к.т. Через 1 ч полученный раствор добавляли к суспензии  $\text{NaBH}_4$  (256 мг, 6,8 ммоль) в THF (20 мл) при  $-50^\circ\text{C}$  и обеспечивали нагревание до к.т. Реакционную смесь гасили с помощью воды (10 мл) и органические растворители удаляли *in vacuo*. Затем добавляли водн. 4 М раствор NaOH (40 мл) и хлорид натрия (10 г). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM ( $4 \times 70$  мл), объединенные органические фазы высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного 8-амино-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (0,9 г), который применяли без дополнительной очистки.

(5r,8r)-8-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-азаспиро[4.5]декан-2-он.



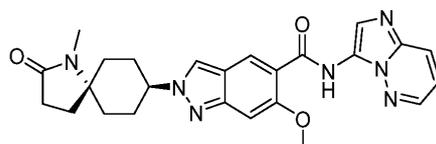
К неочищенному 8-амино-1-азаспиро[4.5]декан-2-ону (600 мг) и *i*-PrOH (25 мл) добавляли 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (Int I-1) (1,1 г, 2,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$ . Через 4 ч добавляли три-*n*-бутилфосфин (1,6 мл, 6,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$ . Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали с помощью гептана ( $3 \times 10$  мл) и очищали с применением ионообменной хроматографии с промыванием с помощью 250 мл DCM/MeOH (1:1) и с элюированием с применением DCM/4н. раствор  $\text{NH}_3$ -MeOH (1/1). Выделенное твердое вещество затем перекристаллизовывали с применением *i*-PrOH с удалением нежелательного (5s,8s)-8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-азаспиро[4.5]декан-2-она. Фильтрат дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 50-100% EtOAc в гептане, затем EtOAc, с последующим 0-3%  $\text{NH}_3$ -MeOH в DCM) с получением (5r,8r)-8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (320 мг, 39%). Масс/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=378/380$ .

(5r,8r)-8-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метил-1-азаспиро[4.5]декан-2-он.



К перемешиваемому раствору (5r,8r)-8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (310 мг, 0,7 ммоль) в DMF (5 мл)/THF (5 мл) добавляли NaH (60 вес.%) (93 мг, 2,1 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 20 мин медленно добавляли метилиодид (130 мкл, 2,1 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (250 мл) и экстрагировали с помощью DCM ( $4 \times 25$  мл). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и полученный осадок очищали с применением хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением DCM (300 мл), EtOAc (2 л), затем с помощью 2%  $\text{NH}_3$ -MeOH в DCM (150 мл)) с получением (5r,8r)-8-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метил-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (225 мг, 78%) в виде бежевого твердого вещества. Масс/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=392/394$ .

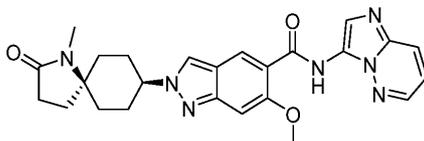
N-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5r,8r)-1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 1).



Метилдифенилсиланкарбоновую кислоту (193 мг, 0,8 ммоль) и KF (46 мг, 0,8 ммоль) добавляли в камеру А высушенного и продутого с помощью  $\text{N}_2$  газового реактора COware. (5r,8r)-8-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метил-1-азаспиро[4.5]декан-2-он (116 мг, 0,3 ммоль), имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-амин (121 мг, 0,9 ммоль), dppp (41 мг, 0,1 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (27 мг, 0,1 ммоль) и TEA (223 мкл, 1,6 ммоль) и дегазированный безводный MeCN (2 мл) добавляли в камеру В. Затем добавляли DMSO (350 мкл) в камеру А и камеру В перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. Реакционную смесь в камере В гасили с помощью насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ , растворитель удаляли *in vacuo* и полученный осадок очищали с применением ионообменной хроматографии с промыванием с помощью DCM/MeOH (1/1; 200 мл) и элюированием с применением 4н.  $\text{NH}_3$  и MeOH (200 мл). Полученное темно-коричневое твердое вещество дополнительно очищали с применением хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением EtOAc (2 л) и затем с помощью 0-3%  $\text{NH}_3$ -MeOH в DCM) с получением оранжево-желтого твердого вещества. Оранжево-желтое твердое вещество растирали в порошок с помощью EtOAc (20 мл) с получением ярко-желтого твердого вещества, которое суспендировали в *i*-PrOH (3 мл) в течение ночи. Раствор со взвесью фильтровали и собранный осадок промывали с помощью *i*-PrOH ( $4 \times 500$  мкл) и пентана ( $3 \times 1$  мл) с получением N-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5r,8r)-1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбок-

самида (93 мг, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,49-4,61 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 4H), 1,94 - 2,03 (m, 4H), 1,53 - 1,59 (m, 2H). масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=474$ .

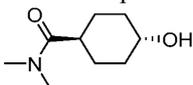
N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5s,8s)-1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 2).



К 1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфонату (IntIII-1) (1,4 г, 4,2 ммоль) добавляли DMF (15 мл), N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-1) (1,3 г, 4,2 ммоль) и KOH (466 мг, 8,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C. Через 12 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно очищали с применением C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 100% MeCN в воде (0,05% FA)) с последующей хиральной HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SB, 2x25 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: МТВЕ (2 мм NH<sub>3</sub> в MeOH); подвижная фаза В: i-PrOH; градиент: изократический режим, 50% В в течение 21,5 мин; скорость потока: 20 мл/мин) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5s,8s)-1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (28,0 мг, 1%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,75 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 4,71 - 4,79 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,07 - 2,33 (m, 6H), 1,45 - 1,55 (m, 2H). масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=474$ .

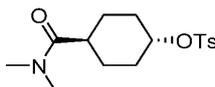
2-((1s,4s)-4-(Диметилкарбамоил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 3).

(1r,4r)-4-Гидрокси-N,N-диметилциклогексан-1-карбоксамид.



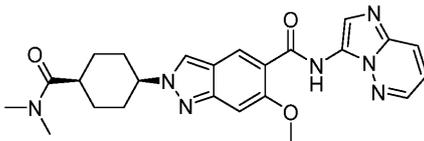
НАТУ (9,5 г, 25,0 ммоль) добавляли к (1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоте (3,0 г, 20,8 ммоль), гидрохлориду диметиламина (5,1 г, 62,5 ммоль) и DIPEA (14,5 мл, 83,0 ммоль) в DCM (30 мл) в течение периода 3 ч при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания полученной смеси в течение 3 ч реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3x20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 0% до 50% EtOAc в PE) с получением неочищенного (1r,4r)-4-гидрокси-N,N-диметилциклогексан-1-карбоксамида (2,1 г), который применяли без дополнительной очистки. Масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=172$ .

(1r,4r)-4-(Диметилкарбамоил)циклогексил-4-метилбензолсульфонат.



TsCl (8,4 г, 44,1 ммоль) добавляли по каплям к TEA (7,3 мл, 52,4 ммоль), DMAP (214 мг, 1,8 ммоль) и неочищенному (1r,4r)-4-гидрокси-N,N-диметилциклогексан-1-карбоксамиду (2 г) в DCM (20 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> и полученный раствор перемешивали при к.т. Через 11 ч реакционную смесь выливали в воду (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x10 мл), объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Полученный осадок подвергали хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 10% до 20% EtOAc в PE) с получением неочищенного (1r,4r)-4-(диметилкарбамоил)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (2,1 г), который применяли без дополнительной очистки. Масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=326$ .

2-((1s,4s)-4-(Диметилкарбамоил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 3).

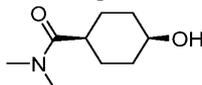


KOH (218 мг, 3,9 ммоль) добавляли к N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамиду (Int II-1) (300 мг, 1,0 ммоль) и неочищенному (1r,4r)-4-(диметилкарбамоил)циклогексил-4-метилбензолсульфонату (950 мг) в DMF (6 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> и полученный раствор перемешивали при 100°C. Через 12 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно подвергали C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 10% до 60% MeCN в воде (0,5%

FA)) с последующей препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 мм×150 мм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 15% до 27% В за 7 мин, затем 27%В в течение 2 мин, скорость потока: 60 мл/мин) с получением 2-((1s,4s)-4-(диметилкарбамоил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (40 мг, 9%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (t, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,85 - 2,97 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,94 - 2,04 (m, 3H), 1,59 - 1,81(m, 6H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=462.

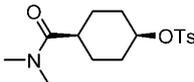
2-((1r,4r)-4-(Диметилкарбамоил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 4).

(1s,4s)-4-Гидрокси-N,N-диметилциклогексанкарбоксамид.



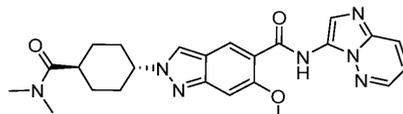
НАТУ (9,5 г, 24,9 ммоль) добавляли к раствору DIPEA (14,5 мл, 83,2 ммоль), диметиламин×HCl (5,1 г, 62,4 ммоль) и (1s,4s)-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (3,0 г, 20,8 ммоль) в DCM (30 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 0 до 80% EtOAc в PE) с получением неочищенного (1s,4s)-4-гидрокси-N,N-диметилциклогексанкарбоксамид (3,5 г) в виде желтого масла.

(1s,4s)-4-(Диметилкарбамоил)циклогексил-4-метилбензолсульфонат.



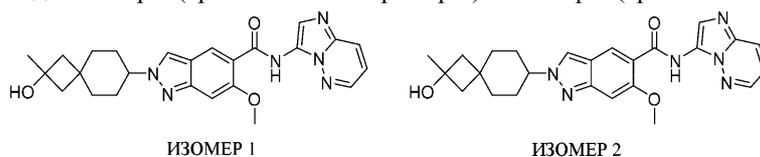
TEA (7,3 мл, 52,6 ммоль) добавляли к DMAP (214 мг, 1,8 ммоль), (1s,4s)-4-гидрокси-N-диметилциклогексанкарбоксамиду (3,0 г, 17,0 ммоль) и TsCl (6,7 г, 35 ммоль) в DCM (30 мл) в течение периода 3 ч при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 0 до 20% EtOAc в PE) с получением (1s,4s)-4-(диметилкарбамоил)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (2,1 г, 37%) в виде желтого масла. Масса/заряд (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>=326.

2-((1r,4r)-4-(Диметилкарбамоил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 4).



КОН (80 мг, 1,4 ммоль) добавляли к раствору (1s,4s)-4-(диметилкарбамоил)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (348 мг, 1,1 ммоль) и N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-1) (110 мг, 0,4 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 12 ч и охлаждали до к.т. перед тем, как смесь выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 0% до 30% EtOAc в PE) с последующей препаративной HPLC (колонка Xselect CSH Fluoro Phenyl OBD, 5 мкм, диоксид кремния, 30×150 мм, подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 30% В за 7 мин) с получением 2-((1r,4r)-4-(диметилкарбамоил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (10 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,61 - 8,67 (m, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,14 - 8,18 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 2,16 - 2,20 (m, 2H), 1,99 - 2,05 (m, 2H), 1,84 - 1,88 (m, 2H), 1,58 - 1,65 (m, 2H). масса/заряд (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>=462.

2-(2-Гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 5) и изомер 2 (сравнительный пример 6).



$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (793 мг, 2,4 ммоль) добавляли к N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамиду (Int II-1) (300 мг, 1,0 ммоль) и 2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил-4-метилбензолсульфонату (Int III-3) (631 мг, 2,0 ммоль) в DMF (15 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Через 5 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно подвергали С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 100% MeCN в воде (0,5% FA)) с последующими двумя очистками с помощью препаративной HPLC ((1-ая препаративная HPLC: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 28% В до 48% В за 7 мин; скорость потока: 60 мл/мин) (2-ая препаративная HPLC: Chiralpak III-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТВЕ (0,1% 2н.  $\text{NH}_3$ -MeOH); подвижная фаза В: MeOH; градиент: изократический режим, 50% В за 14 мин; скорость потока: 16 мл/мин)) с получением 2-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (25 мг, 6%, 100% э.и.), и 2-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (23 мг, 5%, 99,5% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ.  $^1\text{H}$  ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,33 - 4,52 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,71 - 2,05 (m, 10H), 1,43-1,61 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=461$ .

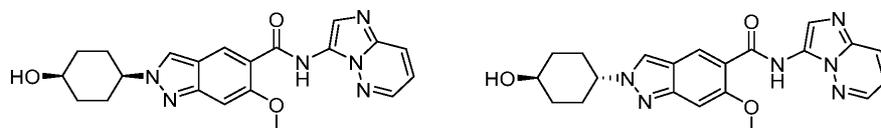
2-((1s,4s)-4-Гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 7) и 2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 8).

(1s,4s)-4-Гидроксициклогексилметансульфонат.



$\text{MsCl}$  (1,9 мл, 23,7 ммоль) добавляли к раствору (1s,4s)-циклогексан-1,4-диола (2,5 г, 21,5 ммоль) и TEA (6,0 мл, 43,0 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (20 мл), водный слой экстрагировали с помощью DCM (1×20 мл) и органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением PE: EtOAc от 50% до 100%) с получением неочищенного (1s,4s)-4-гидроксициклогексилметансульфоната (2,9 г) в виде бесцветного твердого вещества.

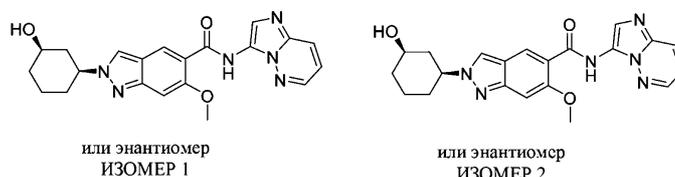
2-((1s,4s)-4-Гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 7) и 2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 8).



$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,8 г, 5,7 ммоль) добавляли к раствору N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-1) (350 мг, 1,1 ммоль) и неочищенного (1s,4s)-4-гидроксициклогексилметансульфоната (1,3 г) в DMF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением смеси транс- и цис-изомеров 2-(4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества. Данный материал разделяли с помощью препаративной SFC (CHIRALPAK IH, 2,0×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ , подвижная фаза В: EtOH (8 ммоль/л  $\text{NH}_3$ -MeOH); скорость потока: 40 мл/мин; градиент: 40% В) с получением элюируемого первым 2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (4 мг, 1%) и элюируемого вторым 2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (12 мг, 3%), обоих в виде светло-желтых твердых веществ. (1s,4s)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,06 (s, 1H), 8,49 - 8,70 (m, 3H), 8,13 - 8,20 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 2H), 4,39 - 4,62 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 2,21 - 2,38 (m, 2H), 1,56 - 1,98 (m, 6H). масса/заряд (ESI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+=407$ . (1r,4r)-изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР

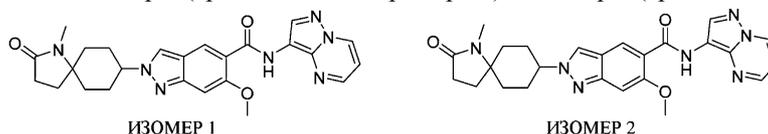
(300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,61 - 8,67 (m, 1H), 8,55 - 8,60 (m, 2H), 8,12 - 8,19 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 4,70 - 4,78 (m, 1H), 4,41 - 4,53 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,72 - 3,47 (m, 1H), 1,88 - 2,18 (m, 6H), 1,39-1,49 (m, 2H). масса/заряд (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>=407.

rel-2-((1S,3R)-3-Гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 9) и изомер 2 (сравнительный пример 10).



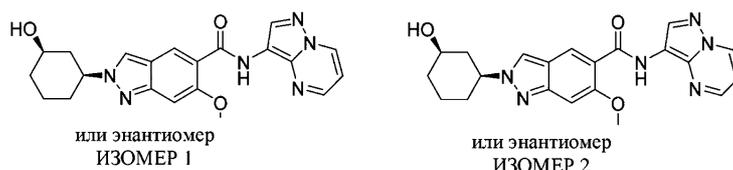
К рас-(1R,3R)-3-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфонату (Int III-7) (351 мг, 1,3 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (423 мг, 1,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-1) (400 мг, 1,3 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> и полученную смесь перемешивали при 90°C. Через 5 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно подвергали С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 100% MeCN в воде (0,05% FA)) с последующей препаративной HPLC (XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 16% В до 36% В за 7 мин; скорость потока: 60 мл/мин) и хиральной препаративной HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: (MTBE+0,5% 2н. NH<sub>3</sub> и MeOH), подвижная фаза В: i-PrOH; градиент: изократический режим, 30% В за 25 мин; скорость потока: 18 мл/мин) с получением rel-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (16 мг, 3%, 99% э.и.) и rel-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (17 мг, 3%, 98,7% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 2,27 - 2,37 (m, 1H), 2,01 - 2,09 (m, 1H), 1,67 - 1,95 (m, 4H), 1,39 - 1,48 (m, 1H), 1,12 - 1,26 (m, 1H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=407. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,55 - 3,67 (m, 1H), 2,25 - 2,37 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,65 - 1,95 (m, 4H), 1,32 - 1,53 (m, 1H), 1,12 - 1,26 (m, 1H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=407.

6-Метокси-2-(1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 11) и изомер 2 (сравнительный пример 12).



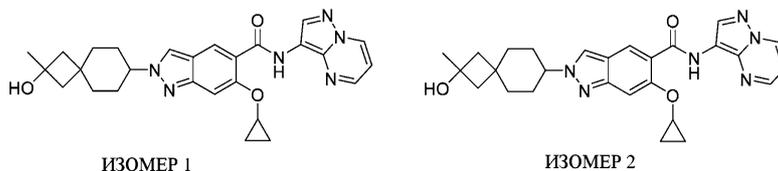
К раствору 6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-2) (450 мг, 1,5 ммоль) и 1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфоната (Int III-1) (985 мг, 2,9 ммоль) в DMF (8 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-40% MeCN в воде (0,5% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 22-32% MeCN в воде (0,1% FA) за 9 мин; 60 мл/мин) с получением 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (YMC Chiral ART Cellulose-SB, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% гексан/DCM (75/25, 0,5% 2 M NH<sub>3</sub>-MeOH) и MeOH за 9 мин; 20 мл/мин) с получением 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (55 мг, 8%, 100% э.и.) и 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (32 мг, 5%, 99,8% э.и.). Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (3:7 смесь ротамеров) δ 10,32 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (br. s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,46/8,45 (s, 1H) (ротамеры), 8,16 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,92 - 2,21 (m, 8H), 1,51 - 1,61 (m, 2H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=474. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:7 смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,49/8,48 (s, 1H) (ротамеры), 7,25 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,48 - 4,60 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,08 - 2,18 (m, 4H), 1,93 - 2,04 (m, 4H), 1,52 - 1,60 (m, 2H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=474.

rel-2-((1S,3R)-3-Гидроксициклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид - изомер 1 (сравнительный пример 13) и изомер 2 (сравнительный пример 14).



6-Метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксаимид (Int II-2) (400 мг, 1,3 ммоль) добавляли к взвеси  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,3 г, 3,9 ммоль) и гас-(1R,3R)-3-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната (Int III-7) (702 мг, 2,6 ммоль) в DMF (15 мл) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., концентрировали и непосредственно очищали сначала с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 100% MeCN в воде (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )), затем с помощью препаративной HPLC (XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мм  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 21% В до 30% В за 7 мин) с получением требуемых региоизомеров гас-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида в виде желтого твердого вещества. Данный материал разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (колонка YMC Chiral ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТВЕ (0,5% 2н.  $\text{NH}_3$ -MeOH), подвижная фаза В: i-PrOH; скорость потока: 20 мл/мин; изократический режим, 50% В за 14 мин) с получением rel-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида - изомера 1 (26 мг, 5%, 99% э.и.), и rel-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида - изомера 2 (26 мг, 5%, 99% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 9,05 - 9,12 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 - 8,57 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 1H), 4,82 - 4,86 (m, 1H), 4,45 - 4,55 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,55 - 3,67 (m, 1H), 2,25 - 2,34 (m, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 1H), 1,68 - 1,95 (m, 4H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,13 - 1,26 (m, 1H). масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=407$ . Изомер 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 9,05 - 9,10 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 - 8,56 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 - 7,10 (m, 1H), 4,45 - 4,55 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 2,28 - 2,32 (m, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,92 (m, 1H), 1,67 - 1,87 (m, 3H), 1,36 - 1,50 (m, 1H), 1,12 - 1,26 (m, 1H). масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=407$ .

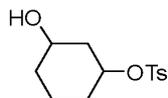
6-Циклопропокси-2-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид - изомер 1 (сравнительный пример 15) и изомер 2 (сравнительный пример 16).



К раствору 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксаида (Int II-3) (330 мг, 1,0 ммоль) и 2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил-4-метилбензолсульфоната (Int III-3) (480 мг, 1,5 ммоль) в DMF (15 мл) при к.т. добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (643 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,5% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge BEH C18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 35-55% MeCN в воде (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида в виде желтого твердого вещества. Данный материал разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IE, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% гексан/DCM (75/25, 10 mM  $\text{NH}_3$ -MeOH) и MeOH; 20 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида - изомера 1 (37 мг, 9%, 100% э.и.), и 6-циклопропокси-2-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида - изомера 2 (38 мг, 9%, 95,8% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ.  $^1\text{H}$  ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 - 8,63 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,34 - 4,49 (m, 1H), 4,15-4,26 (m, 1H), 1,67-2,08 (m, 10H), 1,37- 1,67 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,03 - 1,12 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

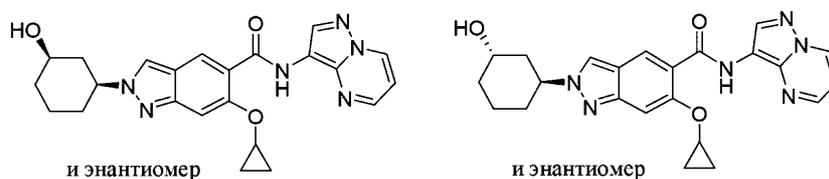
6-Циклопропокси-2-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид (сравнительный пример 17) и 6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид (сравнительный пример 18).

rel-6-Циклопропокси-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 19) и изомер 2 (сравнительный пример 20).  
3-Гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфонат.



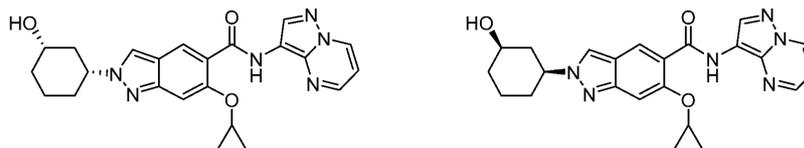
TsCl (17,2 г, 90,4 ммоль) медленно добавляли к раствору циклогексан-1,3-диола (10,0 г, 86,1 ммоль), DMAP (1,1 г, 8,6 ммоль) и TEA (36,0 мл, 258,3 ммоль) в DCM (100 мл) в течение периода 5 мин при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Смесь гасили с помощью солевого раствора (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (100 мл×2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 25-30% EtOAc в PE) с получением 3-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната (8,0 г, 34%) в виде желтого масла. MS ESI, масса/заряд=271 [M+H]<sup>+</sup>.

rac-6-Циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид и rac-6-циклопропокси-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



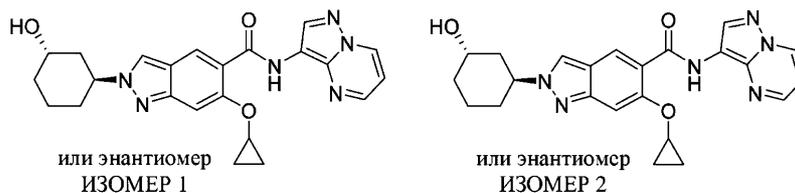
К раствору 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-3) (500 мг, 1,5 ммоль) и 3-гидроксициклогексил-4-метилбензолсульфоната (1,2 г, 4,5 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 г, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,5% FA)) с последующей препаративной HPLC (Waters XBridge BEH OBD C18, 5 мкм, 30 мм×150 мм; градиент элюирования с помощью 24-34% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением rac-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (31 мг, 5%) и rac-6-циклопропокси-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (110 мг, 17%), обоих в виде желтых твердых веществ.

6-Циклопропокси-2-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 17) и 6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 18).



rac-6-Циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (31 мг, 0,1 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® ID, 5 мкм, 30×250 мм; изократический режим с применением 80% гексан/DCM (75/25, 10 mM NH<sub>3</sub>-MeOH) в EtOH за 30 мин; 45 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (6 мг, 20%, 99,9% э.и.) и 6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (10 мг, 33%, 99,5% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. (1R,3S)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,45 - 4,62 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 3,53-3,69 (m, 1H), 2,24-2,29 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 1H), 1,69 - 1,96 (m, 4H), 1,31 - 1,53 (m, 1H), 1,10 - 1,31 (m, 1H), 0,93 - 1,10 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=433 [M+H]<sup>+</sup>. (1S,3R)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 - 8,58 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,43 - 4,60 (m, 1H), 4,16 - 4,28 (m, 1H), 3,54-3,68 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,64 - 1,98 (m, 4H), 1,30 - 1,54 (m, 1H), 1,12 - 1,30 (m, 1H), 0,89 - 1,12 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=433 [M+H]<sup>+</sup>.

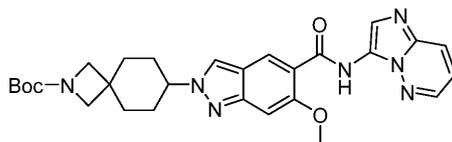
gel-6-Циклопропокси-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 19) и изомер 2 (сравнительный пример 20).



гас-6-Циклопропокси-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (110 мг, 0,3 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (УМС Chiral ART Cellulose-SB, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 90% гексан/DCM (75/25, 10 mM NH<sub>3</sub>-MeOH) в EtOH в течение 17 мин; 20 мл/мин) с получением gel-6-циклопропокси-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (37 мг, 34%, 100% э.и.), и gel-циклопропокси-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (22 мг, 20%, 98% э.и.) - изомера 2, обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,74 - 4,88 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,10 - 4,17 (m, 1H), 2,00 - 2,16 (m, 3H), 1,75 - 2,00 (m, 2H), 1,53 - 1,75 (m, 2H), 1,42 - 1,53 (m, 1H), 0,94 - 1,12 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=433 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70 - 4,88 (m, 1H), 4,16 - 4,26 (m, 1H), 4,08 - 4,16 (m, 1H), 1,99 - 2,17 (m, 3H), 1,76 - 1,99 (m, 2H), 1,56 - 1,76 (m, 2H), 1,38-1,56 (m, 1H), 0,93 - 1,12 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=433 [M+H]<sup>+</sup>.

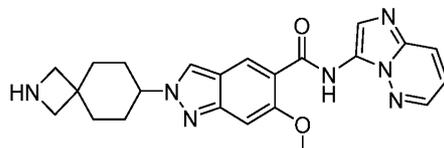
2-(2-Ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 21).

трет-Бутил-7-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.



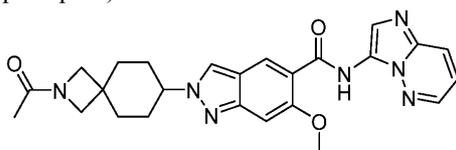
К неочищенному трет-бутил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилату (Int III-2) (1,5 г, 4,5 ммоль) и N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамиду (Int II-1) (700 мг, 2,3 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли KOH (255 мг, 4,5 ммоль) в течение периода 2 мин при к.т. и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением желтого твердого вещества. Остаток очищали с применением C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 80% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением неочищенного трет-бутил-7-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (280 мг), который применяли без дополнительной очистки.

N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



К неочищенному трет-бутил-7-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилату (280 мг) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,0 мл, 13,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. Через 2 ч растворитель удаляли in vacuo и полученный осадок очищали с применением C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 80% MeCN в воде (5% NH<sub>4</sub>OH)) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (60 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=432.

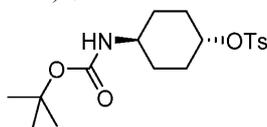
2-(2-Ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксаимид (сравнительный пример 21).



К N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазол-5-карбоксаимиду (350 мг, 0,8 ммоль) и ТЕА (452 мкл, 3,2 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,2 мл, 1,6 ммоль) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч перед тем, как растворитель удаляли *in vacuo* с получением желтого твердого вещества. Остаток очищали с применением С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 60% до 70% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 2-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксаида (400 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) (1:1 смесь ротамеров) δ 8,69 (s, 1H), 8,55 - 8,58 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,52-4,55 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,06 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 1,95-2,28 (m, 6H), 1,89/1,91 (s, 3H) (ротамеры), 1,74 - 1,87 (m, 2H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=474.

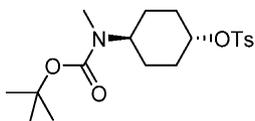
N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксаимид (пример 22).

(1r,4r)-4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфонат.



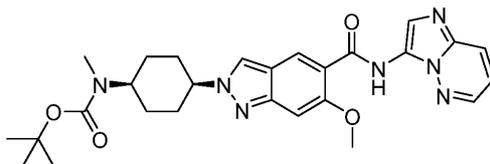
TsCl (5,3 г, 27,8 ммоль) добавляли к трет-бутил-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)карбамату (5,0 г, 23,2 ммоль) и ТЕА (6,5 мл, 46,6 ммоль) в DCM (30 мл) в течение периода 5 мин при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Через 2 ч реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученное красное масло растворяли в DCM (50 мл) и фильтровали через слой диоксида кремния. Слой диоксида кремния промывали с помощью DCM (500 мл) и растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного (1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (4,5 г), который применяли без дополнительной очистки.

(1r,4r)-4-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфонат.



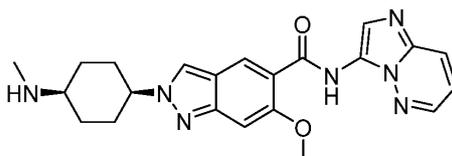
К неочищенному (1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфонату (4,5 г) и NaH (60 вес.%) (731 мг, 18,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли по каплям йодметан (6,9 г, 48,6 ммоль) при к.т., полученную смесь перемешивали при 60°C. Через 2 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный осадок очищали с применением С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 30% до 60% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением неочищенного (1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (2,4 г), который применяли без дополнительной очистки.

трет-Бутил-((1s,4s)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат.



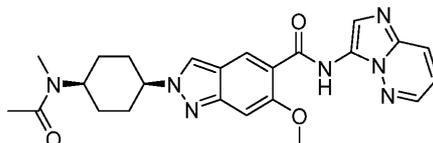
К неочищенному (1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфонату (2,4 г) и KOH (182 мг, 3,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-карбоксаимид (Int II-1) (500 мг, 1,6 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C. Через 12 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно очищали с применением С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 20% до 100% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением неочищенного трет-бутил-((1s,4s)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (0,6 г). Масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=520.

N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



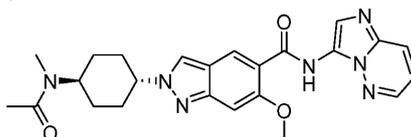
К неочищенному трет-бутил-((1s,4s)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамату (0,6 г) и 1,4-диоксану (6 мл) добавляли водн. раствор HCl (12н., 1 мл, 12,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. Через 2 ч растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенной соли HCl N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (0,5 г), которую применяли без дополнительной очистки. Масс/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=420$ .

N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 22).



К неочищенной соли HCl N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (0,5 г) добавляли уксусный ангидрид (0,2 мл, 1,7 ммоль) и TEA (0,6 мл, 4,4 ммоль) в DCM (1 мл) при к.т. и полученную смесь перемешивали при к.т. Через 5 мин добавляли дополнительное количество уксусного ангидрида (0,2 мл, 1,7 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды (5 мл) и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный осадок очищали с применением препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18, 30×250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH); подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 27% В до 47% В за 7 мин) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (21,5 мг, 4%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:2 смесь ротамеров) δ 11,06 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,75-3,86 (m, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,99-2,15 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,88 (m, 3H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,38-1,47 (m, 1H). масс/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=462$ .

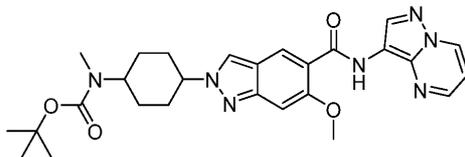
N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 23).



Неочищенную соль HCl N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-3) (390 мг) добавляли к TEA (477 мкл, 3,4 ммоль) в DCM (5 мл) при к.т. После перемешивания полученной смеси в течение 5 мин добавляли уксусный ангидрид (121 мкл, 1,3 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч перед тем, как реакционную смесь гасили с помощью воды (5 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18, 30×250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 27% В до 47% В за 7 мин) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (62 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) (2:3 смесь ротамеров) δ 8,69-8,73 (m, 1H), 8,55-8,61 (m, 1H), 8,45-8,49 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99-8,06 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,45-4,62/3,87-3,97 (m, 2H) (ротамеры), 4,22/4,21 (s, 3H) (ротамеры), 2,99/2,88 (s, 3H) (ротамеры), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,06-2,25 (m, 5H), 1,81-2,01 (m, 4H).

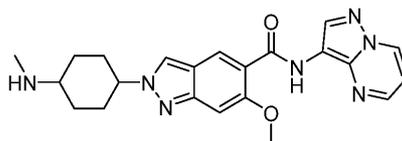
6-Метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетиамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид (пример 24) и 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетиамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид (пример 25).

трет-Бутил-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил(метил)карбамат.



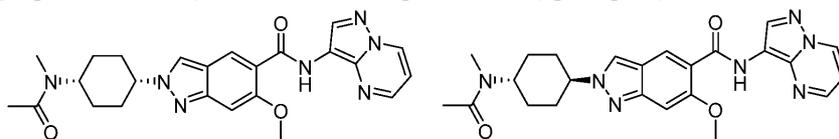
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,2 г, 9,7 ммоль) добавляли к раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (соотношение цис/транс 1:5) (Int III-10) (2,5 г, 6,5 ммоль) и 6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксаида (Int II-2) (1,0 г, 3,2 ммоль) в DMF (40 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч, оставляли охлаждаться до к.т. и непосредственно очищали сначала с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 70% MeCN в воде) с последующей препаративной HPLC (колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мм  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 40% В до 60% В за 7 мин) с получением трет-бутил-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил(метил)карбамата (270 мг, 16%, соотношение цис/транс 5:1) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=520$ .

6-Метокси-2-(4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид.



TFA (2 мл, 3,0 ммоль) добавляли к трет-бутил-(4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил(метил)карбамату (150 мг, 0,3 ммоль; соотношение цис/транс 5:1) в DCM (4 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc и повышали основность с помощью водн. насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали с помощью солевого раствора (3×50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соли TFA 6-метокси-2-(4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида (120 мг, 99%; соотношение цис/транс 5:1). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=420$ .

6-Метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетиамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид (пример 24) и 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетиамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид (пример 25).

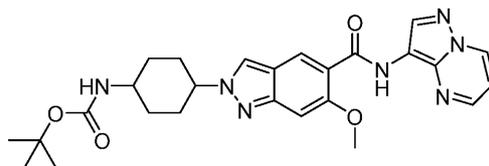


Уксусный ангидрид (58 мг, 0,6 ммоль) добавляли к раствору TEA (120 мкл, 1,1 ммоль) и соли TFA 6-метокси-2-(4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида (120 мг, 0,3 ммоль) (соотношение цис/транс 5:1) в DCM (3 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали сначала с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 70% MeCN в воде), затем с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 16% В до 36% В за 7 мин) с получением 6-метокси-2-(4-(N-метилацетиамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида (соотношение цис/транс 5:1) в виде оранжевого твердого вещества. Два изомера разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; градиент элюирования 50% МТВЕ (0,5% 2н.  $\text{NH}_3$ -MeOH) в EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; за 13 мин) с получением в виде элюируемого первым изомера 6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетиамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида (90 мг, 68%, 100% э.и.) и в виде элюируемого вторым изомера 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетиамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаида (20 мг, 15%, 100% э.и.), обоих в виде желтого твердого вещества. (1s,4s)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) (1:1 смесь ротамеров)  $\delta$  10,37 (s, 1H), 9,05 - 9,12 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 - 8,57 (m, 1H), 8,49

(s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,39 - 4,54/3,74 - 3,88 (m, 1H) (ротамеры), 4,08 (s, 3H), 2,54 - 2,72 (m, 5H), 1,92 - 2,20 (m, 5H), 1,52 - 1,90 (m, 3H), 1,38 - 1,50 (m, 1H). масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=462. (1r,4r)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,01 - 9,11 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,52 - 8,63 (m, 2H), 8,46 - 8,49 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 6,99 - 7,09 (m, 1H), 4,36 - 4,59/3,70 - 3,90 (m, 3H) (ротамеры), 4,07 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,31 - 1,93 (m, 7H), 1,59 - 1,92 (m, 4H). масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=462.

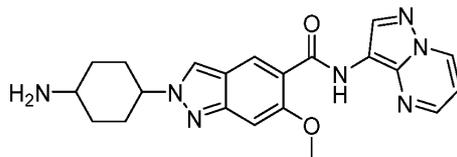
2-((1r,4r)-4-(Циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 26) и 2-((1s,4s)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 27).

трет-Бутил-(4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)карбамат.



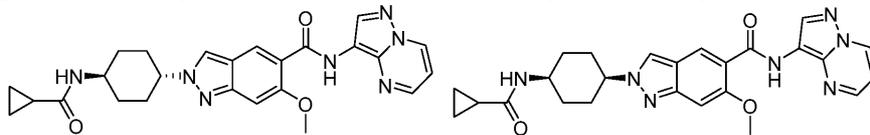
К суспензии 6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-2) (500 мг, 1,6 ммоль) и 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (соотношение цис/транс 1:5) (Int III-9) (1,5 г, 4,1 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 г, 4,9 ммоль) при к.т. в течение периода 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением трет-бутил-(4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)карбамата (соотношение цис/транс 7:1) (280 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=506 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(4-Аминоциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



К раствору трет-бутил-(4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)карбамата (соотношение цис/транс 7:1) (280 мг, 0,6 ммоль) в DCM (20 мл) при к.т. добавляли по каплям 4н. HCl и диоксан (1,4 мл, 5,6 ммоль) в течение периода 2 мин в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч перед тем, как ее концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной соли HCl 2-(4-аминоциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (соотношение цис/транс 7:1) (270 мг, -90 вес.%), которую применяли без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=406 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1r,4r)-4-(Циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 26) и 2-((1s,4s)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 27).



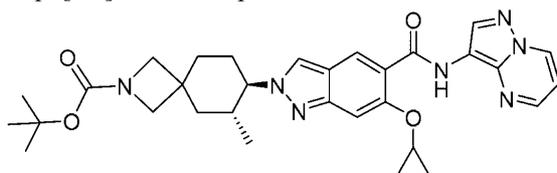
К раствору неочищенной соли HCl 2-(4-аминоциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (соотношение цис/транс 7:1) (90 вес.%) (270 мг) и ТЕА (250 мкл, 1,8 ммоль) в DCM (4 мл) медленно добавляли 4-бромбутаноилхлорид (227 мг, 1,2 ммоль) при к.т. в течение периода 2 мин в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч. Смесь очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-90% MeCN в воде (0,5% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 26-34% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH) за 8 мин; 60 мл/мин) с получением 2-((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (8 мг, 3%), затем данный материал очищали снова с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® ВЕН OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 35-50% MeCN в воде (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и 0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) и 2-((1s,4s)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (52 мг, 20%), обоих в виде желтых твердых веществ. (1r,4r)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 - 8,59 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,42 - 4,56 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,60 - 3,74 (m, 1H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 1,89

- 2,06 (m, 4H), 1,33 - 1,61 (m, 3H), 0,58 - 0,74 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=474 [M+H]<sup>+</sup>. (1s,4s)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,46 - 4,60 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,87 - 4,00 (m, 1H), 2,25 - 2,39 (m, 2H), 1,89 - 2,10 (m, 2H), 1,58 - 1,87 (m, 5H), 0,56 - 0,76 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=474 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((6R,7R)-2-Ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 28) и изомер 2 (сравнительный пример 29).

rel-2-((6S,7R)-2-Ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 30) и изомер 2 (сравнительный пример 31).

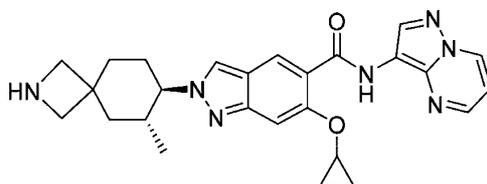
гас-трет-Бутил-(6R,7R)-7-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.



и энантиомер

К раствору 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксамид (Int II-3) (500 мг, 1,5 ммоль) и гас-трет-бутил-(6R,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (Int III-5) (748 мг, 2,2 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 г, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 80-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением неочищенного гас-трет-бутил-(6R,7R)-7-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (400 мг). MS ESI, масса/заряд=572 [M+H]<sup>+</sup>.

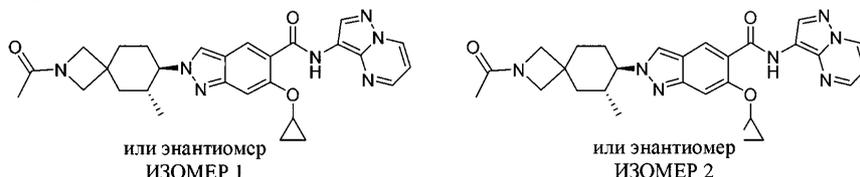
гас-6-Циклопропокси-2-((6R,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



и энантиомер

К раствору неочищенного гас-трет-бутил-(6R,7R)-7-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (400 мг) в DCM (8 мл) добавляли по каплям TFA (2,0 мл, 26,0 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной соли TFA гас-6-циклопропокси-2-((6R,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (350 мг) в виде желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=472 [M+H]<sup>+</sup>.

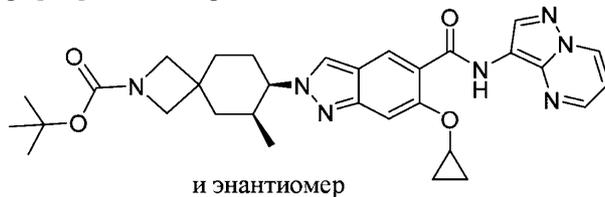
rel-2-((6R,7R)-2-Ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 28) и изомер 2 (сравнительный пример 29).



К раствору неочищенной соли TFA гас-6-циклопропокси-2-((6R,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (350 мг) и TEA (250 мкл, 1,8 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ацетилхлорид (110 мг, 1,4 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Waters SunFire® C18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 35-45% MeCN в воде (0,1% FA) за 7 мин; 60 мл/мин) и затем с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 25% МТВЕ (2 мМ NH<sub>3</sub>-MeOH) в EtOH за 27 мин; 15 мл/мин) с получением rel-2-((6R,7R)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-

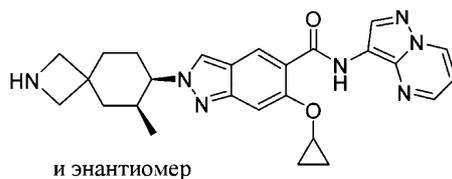
3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (15 мг, 5%, 100% э.и.), и rel-2-((6R,7R)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (15 мг, 5%, 99,7% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 10,30 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,54/7,52 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,05 - 4,16 (m, 1H), 3,97/3,80 (s, 2H) (ротамеры), 3,68/3,53 (s, 2H) (ротамеры), 2,06 - 2,17 (m, 1H), 1,88 - 2,06 (m, 4H), 1,80/1,77 (s, 3H) (ротамеры), 1,60 - 1,72 (m, 1H), 1,42 (t, 1H), 1,03 - 1,11 (m, 2H), 0,93 - 1,03 (m, 2H), 0,59 (br. d, 3H). MS ESI, масса/заряд=514 [M+H]<sup>+</sup>.

гас-трет-Бутил-(6S,7R)-7-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.



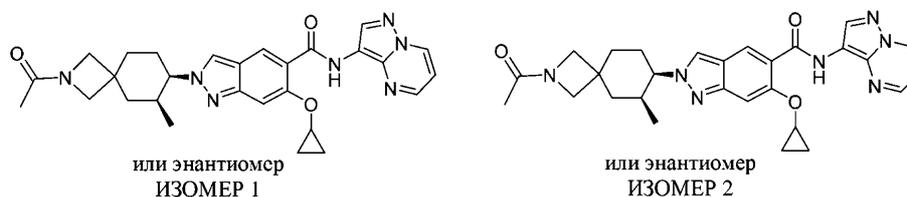
К раствору 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-3) (600 мг, 1,8 ммоль) и гас-трет-бутил-(6S,7S)-6-метил-7-(метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (Int III-6) (1,1 г, 3,2 ммоль) в DMF (6 мл) при к.т. добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 г, 5,4 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeOH в воде (0,05% FA)) с получением неочищенного гас-трет-бутил-(6S,7R)-7-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (900 мг) в виде желтого твердого вещества, которое содержало прибл. 30% N1-изомера. MS ESI, масса/заряд=572 [M+H]<sup>+</sup>.

гас-6-Циклопропокси-2-((6S,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



К раствору неочищенного гас-трет-бутил-(6S,7R)-7-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (900 мг) (содержащего 30% N1-изомера) в DCM (5 мл) добавляли по каплям TFA (243 мл, 31,5 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной соли TFA гас-6-циклопропокси-2-((6S,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (710 мг) в виде желтого твердого вещества, содержащего некоторое количество изомера. MS ESI, масса/заряд=472 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((6S,7R)-2-Ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 30) и изомер 2 (сравнительный пример 31).

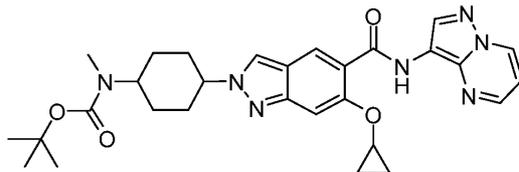


К раствору неочищенной соли TFA гас-6-циклопропокси-2-((6S,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (700 мг) и TEA (833 мкл, 6,0 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ацетилхлорид (188 мг, 2,4 ммоль) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% TFA)) с получением гас-2-((6S,7S)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (100 мг), который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge BEH OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 30-50% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) и затем разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (YMC CHIRAL ART Cellulose-SB, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% гексан/DCM (75/25, 10 mM NH<sub>3</sub>-MeOH) и EtOH; 20 мл/мин) с получением rel-2-((6S,7R)-2-ацетил-6-метил-2-

азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (30 мг, 4%, 99,5% э.и.), и *rel*-2-((6*S*,7*S*)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (30 мг, 4%, 100% э.и.), в виде желтых твердых веществ. <sup>1</sup>Н ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 - 8,59 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,68 (br. s, 1H), 4,24 (br. s, 1H), 3,82 - 3,93 (m, 2H), 3,56 - 3,67 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 1,90 - 2,30 (m, 4H), 1,69 - 1,83 (m, 5H), 1,03 - 1,12 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 2H), 0,52 - 0,67 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=514 [M+H]<sup>+</sup>.

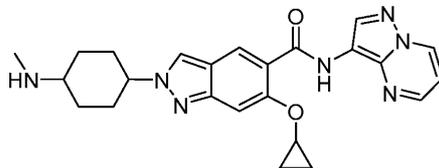
6-Циклопропокси-2-((1*S*,4*S*)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (пример 32) и 6-циклопропокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (пример 33).

трет-Бутил-(4-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат.



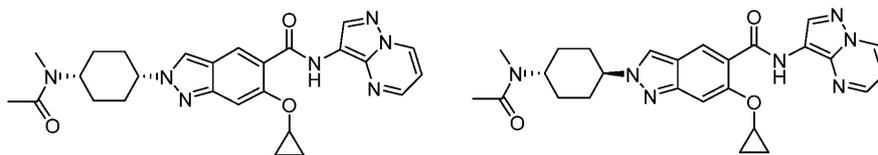
К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил-4-метилбензолсульфоната (соотношение *cis/trans* 1:5) (Int III-10) (2,3 г, 6,0 ммоль) и 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-индазол-5-карбоксамид (Int II-3) (1,0 г, 3,0 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 г, 9,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge BEH OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 47-67% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и 0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением трет-бутил-(4-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (соотношение *cis/trans* 5:1) (180 мг, 11%) в виде оранжевого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=546 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-2-(4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид.



К раствору трет-бутил-(4-(6-циклопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (соотношение *cis/trans* 5:1) (150 мг, 0,3 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли по каплям TFA (3,0 мл, 38,9 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной соли TFA 6-циклопропокси-2-(4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (соотношение *cis/trans* 5:1) (130 мг, 94 вес.%). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=446 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-2-((1*S*,4*S*)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (пример 32) и 6-циклопропокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (пример 33).



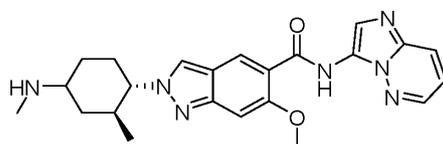
К раствору неочищенной соли TFA 6-циклопропокси-2-(4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (соотношение *cis/trans* 5:1) (120 мг, 94 вес.%) и TEA (150 мкл, 1,1 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (55 мг, 0,5 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 6-циклопропокси-2-(4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид в виде оранжевого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC

(Chiralpak® ID-2, 5 мкм, 20×250 мм; изократический режим с применением 70% гексан/DCM (3/1, 0,5% 2н. раствор NH<sub>3</sub>-MeOH) и MeOH; скорость потока: 20 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (90 мг, 63%, 99,9% э.и.) и 6-циклопропокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (20 мг, 14%, 99,0% э.и.). (1*s*,4*s*)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (mix of ротамеры) δ 10,34 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,63 - 4,78 (m, 1H), 4,38 - 4,54 / 3,72 - 3,90 (m, 1H) (ротамеры), 4,17 - 4,30 (m, 1H), 2,54 - 2,77 (m, 2H), 2,55 - 2,69 (s, 3H) (ротамеры), 1,91 - 2,22 (m, 2H), 1,97 - 2,08 (s, 3H) (ротамеры), 1,38 - 1,89 (m, 4H), 1,04 - 1,13 (m, 2H), 0,94 - 1,04 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=488 [M+H]<sup>+</sup>. (1*r*,4*r*)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (mix of ротамеры) δ 10,34 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,49 - 8,67 (m, 3H), 7,44 - 7,57 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,46 - 4,61 (m, 1H), 4,36 - 4,46 / 3,71 - 3,87 (m, 1H) (ротамеры), 4,17 - 4,30 (m, 1H), 2,74 - 2,87 (s, 3H) (ротамеры), 2,16 - 2,33 (m, 2H), 2,01 - 2,10 (s, 3H) (ротамеры), 1,93 - 2,16 (m, 2H), 1,65 - 1,93 (m, 4H), 1,02 - 1,13 (m, 2H), 0,92 - 1,02 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=488 [M+H]<sup>+</sup>.

*N*-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*,4*R*\*)-2-метил-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 34) и изомер 2 (пример 35).

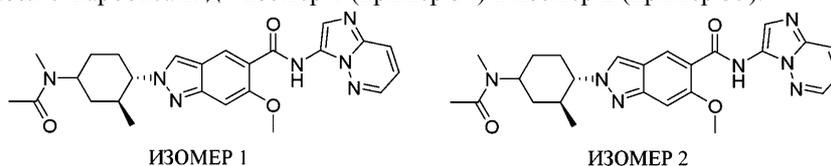
*N*-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*R*,2*R*,4*R*\*)-2-метил-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 36) и изомер 2 (пример 37).

*N*-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид.



К раствору *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (Int V-1) (100 мг, 0,2 ммоль) и 1 М раствора метиламина-MeOH (1,2 мл, 1,2 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (101 мг, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-40% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (90 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=434 [M+H]<sup>+</sup>.

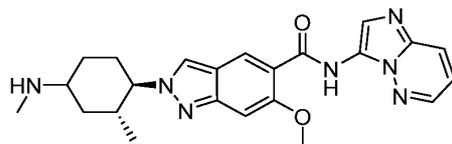
*N*-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*,4*R*\*)-2-метил-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 34) и изомер 2 (пример 35).



К раствору *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (80 мг, 0,2 ммоль) и TEA (103 мкл, 0,7 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (38 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-60% MeCN в воде) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XSelect CSH C18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 50-65% MeCN в воде (0,1% FA) за 10 мин; 60 мл/мин) с получением *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*)-2-метил-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (45 мг) в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IF, 5 мкм, 20×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,5% 2н. раствор NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH за 28 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*,4*R*\*)-2-метил-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (11 мг, 12%, 99,9% э.и.), и *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*S*,2*S*,4*R*\*)-2-метил-4-(*N*-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (20 мг, 22%, 99,9% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (1,2:1 смесь ротамеров) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,42 - 4,59/3,78 - 3,96 (m, 1H) (ротамеры), 4,06 - 4,22 (m, 4H), 2,86/2,73 (s, 3H) (ротамеры), 1,92 - 2,39 (m, 6H), 1,41 - 1,90 (m, 4H), 0,52 - 0,66 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (3:2 смесь ротамеров) δ 11,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,51-4,76/3,90-4,08 (m, 1H) (ротамеры), 4,31-4,48 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,59 - 2,99 (m, 4H), 2,24 - 2,40 (m, 1H), 1,74 - 2,24 (m, 6H), 1,26 - 1,74 (m, 2H), 0,92 -

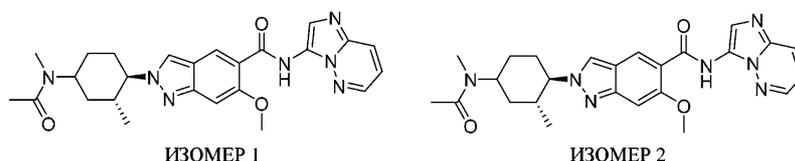
1,20 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>.

N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



К раствору N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-2) (120 мг, 0,3 ммоль) и 2 М раствору метиламин-МеОН (717 мкл, 1,4 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (122 мг, 0,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-20% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (100 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=434 [M+H]<sup>+</sup>.

N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 36) и изомер 2 (пример 37).

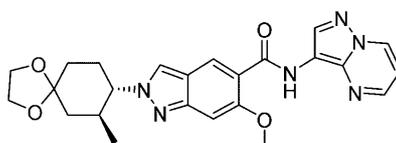


К раствору N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (90 мг, 0,2 ммоль) и TEA (116 мкл, 0,8 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (42 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-50% MeCN в воде) и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® ВЕН С18 OBD, 5 мкм, 19×250 мм; градиент элюирования с помощью 50-60% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и 0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 10 мин; 25 мл/мин) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (62 мг) в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IF, 5 мкм, 20×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,5% 2н. раствор NH<sub>3</sub>-МеОН) в МеОН за 18 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (25 мг, 25%, 100% э.и.), и N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (20 мг, 20%, 99,8% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1,6:1 смесь ротамеров) δ 11,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,51 -4,74/3,89-4,08 (m, 1H) (ротамеры), 4,31-4,48 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,60-2,94 (m, 4H), 1,76 - 2,42 (m, 7H), 1,25 - 1,73 (m, 2H), 0,91 - 1,20 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1,2:1 mix of ротамеры) δ 11,05 (s, 1H), 8,53 - 8,73 (m, 3H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,16 - 7,35 (m, 2H), 4,44 - 4,57/3,81 - 3,95 (m, 1H) (ротамеры), 4,03 - 4,27 (m, 4H), 2,86/2,72 (s, 3H) (ротамеры), 1,93 - 2,40 (m, 6H), 1,42 - 1,93 (m, 4H), 0,41 - 0,73 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1S,2S,4S)-4-Гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 38) и изомер 2 (сравнительный пример 39).

rel-2-((1S,2S,4R)-4-Гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 40) и изомер 2 (сравнительный пример 41).

rac-6-Метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-индазол-5-карбоксамид.

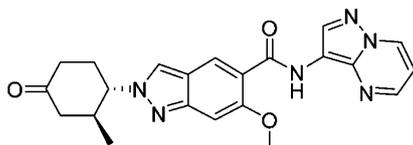


и энантиомер

К раствору 6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-2) (1,1

г, 3,6 ммоль) и гас-(7R,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфоната (Int III-13) (1,8 г, 7,1 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 г, 10,7 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 30-40% MeCN в воде (0,1% FA) за 9 мин; 60 мл/мин) с получением гас-в-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-индазол-5-карбоксамид (700 мг, 42%). Масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=463.

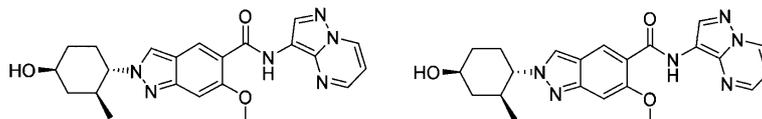
гас-6-Метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид.



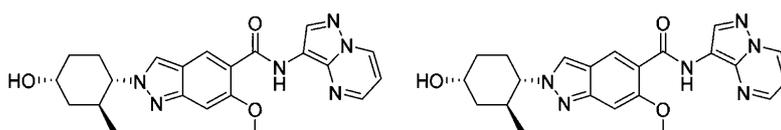
и энантиомер

К раствору гас-6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (300 мг, 0,7 ммоль) и 1,4-диоксана (2 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли водн. 3 н. HCl (2,7 мл, 8,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Повышали основность реакционной смеси с помощью водн. концентрированного раствора NH<sub>4</sub>OH и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 20-50% MeCN в воде (1%FA)) с получением гас-6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (200 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=419.

rel-2-((1S,2S,4S)-4-Гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 38) и изомер 2 (сравнительный пример 39).

или энантиомер  
ИЗОМЕР 1или энантиомер  
ИЗОМЕР 2

rel-2-((1S,2S,4R)-4-Гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 40) и изомер 2 (сравнительный пример 41).

или энантиомер  
ИЗОМЕР 1или энантиомер  
ИЗОМЕР 2

К раствору гас-6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (200 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaBH<sub>4</sub> (36 мг, 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (10 мл) и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-50% MeCN в воде (0,5% FA)) с получением гас-2-((1S,2S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид. Данную смесь разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® ID-2, 5 мкм, 20×250 мм; изократический режим с применением МТВЕ (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH)/MeOH, 60/40; скорость потока: 16 мл/мин) с получением в виде элюируемого первым изомера rel-2-((1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (7 мг, 4%, 100% э.и.), и rel-2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (56 мг, 28%, 99,9% э. и), в виде элюируемого вторым изомера. Следующие два соединения элюировали в качестве третьего и четвертого изомера, но с более низкой чистотой, и их очищали посредством второй хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IE, 5 мкм, 20×250 мм; изократический режим с применением МТВЕ (2 mM раствор NH<sub>3</sub>-MeOH)/MeOH, 50/50; скорость потока: 20 мл/мин) с получением rel-2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (36 мг, 18%, 99,9%

э.и.) и rel-2-((1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 2 (6 мг, 3%, 99,6% э. и) в виде желтых твердых веществ.

rel-(1S,2S,4R)-Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 4H), 3,96 (br. s, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,31-2,47 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 1H), 1,28 - 1,40 (m, 1H), 0,54 (d, 3H). масса/заряд (ESI<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=421.

rel-(1S,2S,4S)-Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,01 - 4,11 (m, 4H), 3,55 - 3,67 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 4H), 1,29-1,45 (m, 1H), 1,16 (q, 1H), 0,57 (d, 3H). масса/заряд (ESI<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=421.

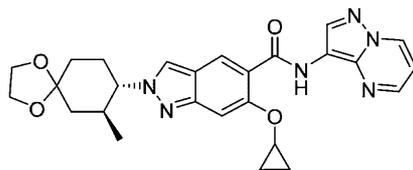
rel-(1S,2S,4S)-Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,00 - 4,14 (m, 4H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 2,11-2,26 (m, 1H), 1,89-2,11 (m, 4H), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,16 (q, 1H), 0,57 (d, 3H). масса/заряд (ESI<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=421.

rel-(1S,2S,4R)-Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,03 - 4,12 (m, 4H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,34-2,47 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 1H), 1,25 - 1,40 (m, 1H), 0,54 (d, 3H). масса/заряд (ESI<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=421.

rel-6-Циклопропокси-2-((1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомер 1 (сравнительный пример 42) и изомер 2 (сравнительный пример 43).

rel-6-Циклопропокси-2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомер 1 (сравнительный пример 44) и изомер 2 (сравнительный пример 45).

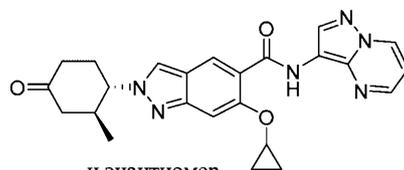
rac-6-Циклопропокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида.



и энантиомер

К раствору 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамида (Int II-3) (1,4 г, 4,2 ммоль) и rac-(7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфоната (Int III-13) (1,1 г, 8,4 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 г, 9,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч и после охлаждения до к.т. разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали с помощью солевого раствора (100 мл×3). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной SFC (DAICEL DCprak® P4VP, 5 мкм, 30 мм×250 мм; изократический режим с применением 30% DCM/MeOH (50/50, 0,1% 2 M NH<sub>3</sub>-MeOH) и CO<sub>2</sub> (35°C, 70 бар); 60 мл/мин) с получением rac-6-циклопропокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (440 мг, 22%) в виде оранжевого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=489 [M+H]<sup>+</sup>.

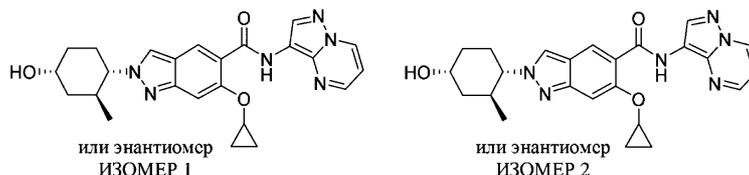
rac-6-Циклопропокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида



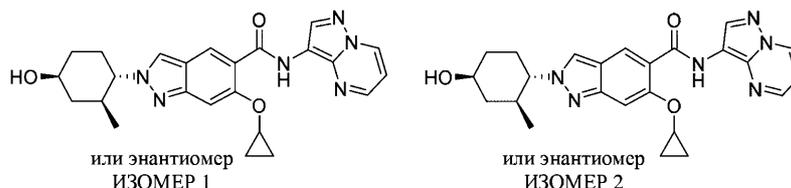
и энантиомер

К раствору rac-6-циклопропокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (400 мг, 0,8 ммоль) в THF (5 мл) и воде (5 мл) добавляли концентрированный водн. HCl (2,0 мл, 24,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-60% MeCN в воде (0,1% FA)) и дополнительно с помощью препаративной SFC (YMC Chiral ART Amylose-C Neo, 5 мкм, 30 мм×250 мм; изократический режим с применением 60% MeOH/MeCN (50/50, 0,1% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH) и CO<sub>2</sub> (35°C, 78 бар); 60 мл/мин) с получением rac-6-циклопропокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (196 мг, 54%) в виде оранжевого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=445 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-6-Циклопропокси-2-((1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид - изомер 1 (сравнительный пример 42) и изомер 2 (сравнительный пример 43).



rel-6-Циклопропокси-2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид - изомер 1 (сравнительный пример 44) и изомер 2 (сравнительный пример 45).



К раствору гас-6-циклопропокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида (180 мг, 0,4 ммоль) и MeOH (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaBH<sub>4</sub> (31 мг, 0,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (1 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-50% MeCN в воде) с получением гас-6-циклопропокси-2-((1S,2S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида в виде оранжевого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 80% MTBE (0,1% 2н. 1NH<sub>3</sub>-MeOH) и MeOH; 17 мл/мин) с получением в виде элюируемого первым изомера rel-6-циклопропокси-2-((1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 (8 мг, 4%, 98,9% э.и.), в виде элюируемого вторым изомера rel-6-циклопропокси-2-((1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида - изомера 2 (7 мг, 4%, 98,4% э.и.), в виде элюируемого третьим изомера rel-6-циклопропокси-2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида-изомера 1 (40 мг, 22%, 99,6% э.и.), и rel-6-циклопропокси-2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида - изомера 2 (30 мг, 17%, 99,5% э.и.), в виде элюируемого четвертым изомера, при этом они все получены в виде желтых твердых веществ.

rel-(1S,2S,4R)-Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,48 - 8,61 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,16 - 4,27 (m, 1H), 4,10 (td, 1H), 3,96 (br. s, 1H), 2,24 - 2,47 (m, 2H), 1,77 - 1,90 (m, 2H), 1,50 - 1,77 (m, 2H), 1,28 - 1,42 (m, 1H), 0,93 - 1,15 (m, 4H), 0,55 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=447 [M+H]<sup>+</sup>.

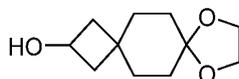
rel-(1S,2S,4R)-Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,48 - 8,64 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,22 (br. s, 1H), 4,01-4,15 (m, 1H), 3,96 (br. s, 1H), 2,22 - 2,46 (m, 2H), 1,77 - 1,92 (m, 2H), 1,50 - 1,77 (m, 2H), 1,27 - 1,45 (m, 1H), 0,92 - 1,15 (m, 4H), 0,55 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=447 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-(1S,2S,4S)-Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,48 - 8,65 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,02 - 4,15 (m, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 1H), 1,87-2,30 (m, 5H), 1,29-1,50 (m, 1H), 1,11-1,29 (m, 1H), 0,92 - 1,11 (m, 4H), 0,58 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=447 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-(1S,2S,4S)-Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 9,02 - 9,11 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,48-8,65 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 1H), 1,87-2,30 (m, 5H), 1,27-1,50 (m, 1H), 1,11 - 1,27 (m, 1H), 0,92 - 1,11 (m, 4H), 0,58 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=447 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-2-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксаимид - изомер 1 (сравнительный пример 46) и изомер 2 (сравнительный пример 47).

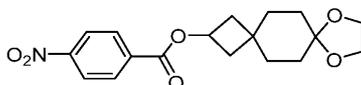
8,11-Диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-ол.



К раствору 8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-она (3,0 г, 15,3 ммоль) и MeOH (50 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaBH<sub>4</sub> (867 мг, 22,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение

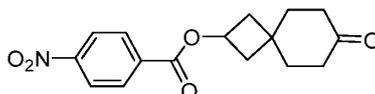
ние 2 ч. Реакционный раствор очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-50% EtOAc в PE) с получением 8,11-диоксадиспиро[3.2.4<sup>7.2</sup>4]тридекан-2-ола (3,0 г, 99%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,80 - 4,90 (m, 1H), 3,98 - 4,11 (m, 1H), 3,83 (s, 4H), 2,02-2,15 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 10H).

8,11-Диоксадиспиро[3.2.4<sup>7.2</sup>4]тридекан-2-ил-4-нитробензоат.



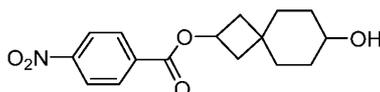
4-Нитробензоилхлорид (3,7 г, 19,7 ммоль) добавляли к раствору TEA (5,3 мл, 37,8 ммоль) и 8,11-диоксадиспиро[3.2.4<sup>7.2</sup>4]тридекан-2-ола (3,0 г, 15,1 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 20-50% EtOAc в PE) с получением неочищенного 8,11-диоксадиспиро[3.2.4<sup>7.2</sup>4]тридекан-2-ил-4-нитробензоата (6,0 г, 75 вес.%). MS ESI, масса/заряд=348 [M+H]<sup>+</sup>.

7-Оксоспиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоат.



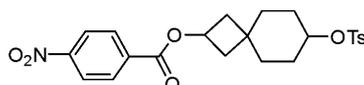
К раствору неочищенного 8,11-диоксадиспиро[3.2.4<sup>7.2</sup>4]тридекан-2-ил-4-нитробензоата (75 вес.%) (6,0 г) в THF (40 мл) добавляли 2н. HCl (40,0 мл, 80,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали с помощью воды (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 7-оксоспиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоата (3,5 г, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 5,15 - 5,36 (m, 1H), 2,52 - 2,61 (m, 2H), 2,17 - 2,43 (m, 4H), 2,04 - 2,17 (m, 2H), 1,82 - 2,00 (m, 4H).

7-Гидроксиспиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоат.



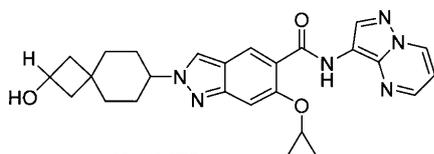
К раствору 7-оксоспиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоата (3,4 г, 11,2 ммоль) в MeOH (60 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaBH<sub>4</sub> (848 мг, 22,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (250 мл) и промывали с помощью воды (75 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-гидроксиспиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоата (2,0 г, 58%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 5,18 (p, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,34 - 3,50 (m, 2H), 2,19 - 2,46 (m, 2H), 1,89 (td, 2H), 1,50 - 1,78 (m, 4H), 1,06 - 1,50 (m, 4H).

7-(Тозилокси)спиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоат.

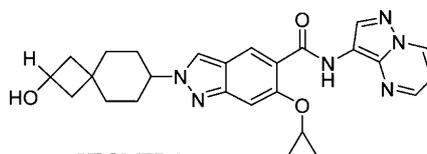


TsCl (2,8 г, 14,7 ммоль) медленно добавляли к раствору 7-гидроксиспиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоата (1,8 г, 5,9 ммоль), DMAP (72 мг, 0,6 ммоль) и TEA (2,5 мл, 17,7 ммоль) в DCM (50 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем разбавляли с помощью DCM (100 мл) и промывали с помощью 0,1н. HCl (75 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-30% EtOAc в PE) с получением 7-(тозилокси)спиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоата (1,20 г, 44%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,16 (p, 1H), 4,41 - 4,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,24 - 2,42 (m, 2H), 1,83 - 1,95 (m, 2H), 1,60 - 1,71 (m, 4H), 1,38 - 1,60 (m, 4H).

6-Циклопропокси-2-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 46), изомер 2 (сравнительный пример 47).



ИЗОМЕР 1



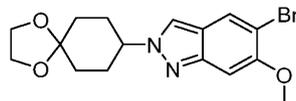
ИЗОМЕР 2

К раствору 7-(тозилокси)спиро[3.5]нонан-2-ил-4-нитробензоата (1,2 г, 2,6 ммоль) и 6-циклопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Int II-3) (350 мг, 1,1 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 г, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешива-

ли при 90°C в течение 12 ч. Далее в данном документе реакционную смесь охлаждали до к.т. с последующим добавлением Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (314 мг, 1,0 ммоль) и MeOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 6-циклопропокси-2-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества, которое содержало некоторое количество N1-региомера. 6-Циклопропокси-2-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (70 мг) дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge BEH OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 30-40% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и 0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) и затем разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IF, 20×250 мм, 5 мкм; изократический режим с применением МТВЕ/MeOH (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH), 80/20; скорость потока: 14 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (12 мг, 9%, 100% э.и.), и 6-циклопропокси-2-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (9 мг, 7%, 99% э.и.), в виде желтых твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,32 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 - 8,60 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,33 - 4,52 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,06 - 4,18 (m, 1H), 2,24 - 2,39 (m, 1H), 1,82 - 2,15 (m, 5H), 1,42 - 1,82 (m, 6H), 1,02 - 1,10 (m, 2H), 0,93 - 1,02 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=473 [M+H]<sup>+</sup>.

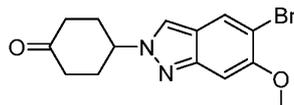
2-(4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 48) и изомер 2 (сравнительный пример 49).

5-Бром-6-метокси-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол.



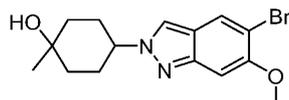
К раствору 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегида (Int I-1) (3,3 г, 12,7 ммоль) и i-PrOH (30 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (2,0 г, 12,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. и с последующим добавлением три-н-бутилфосфина (12,9 г, 63,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 10-100% EtOAc в PE) с получением неочищенного 5-бром-6-метокси-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола в виде желтого твердого вещества (8,2 г, 41 вес.%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=367/369 [M+H]<sup>+</sup>.

4-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-он.



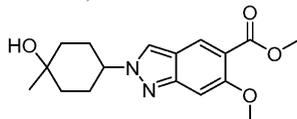
К раствору неочищенного 5-бром-6-метокси-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола (41 вес.%) (8,2 г) в THF (50 мл) при к.т. добавляли 4н. HCl в воде (22,9 мл, 91,6 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь нейтрализовали с помощью 2н. NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из PE/EtOAc (3/1, 100 мл) с получением 4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-она (3,0 г, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=323/325 [M+H]<sup>+</sup>.

4-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.



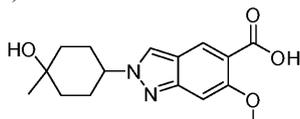
К раствору 4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-она (700 мг, 2,2 ммоль) в THF (120 мл) при -20°C медленно добавляли 3 н. бромид метилмагния в THF (4,3 мл, 13,0 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщенного NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением 4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ола (730 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=339/341 [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилат.



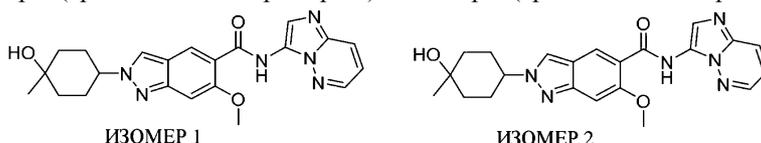
Смесь 4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ола (730 мг, 2,2 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (157 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (2,3 мл, 12,9 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением метил-2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилата (635 мг, 93%) в виде коричневого масла. MS ESI, масса/заряд=319[M+H]<sup>+</sup>.

2-(4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота.



К суспензии метил-2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилата (635 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли раствор LiOH (155 мг, 6,5 ммоль) в воде (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 17 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1н. HCl и затем очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением 2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (600 мг, 99%) в виде коричневой смолы. MS ESI, масса/заряд=305 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 48) и изомер 2 (сравнительный пример 49).



ИЗОМЕР 1

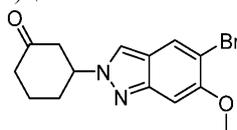
ИЗОМЕР 2

К раствору 2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль) и HATU (150 мг, 0,4 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли DIPEA (230 мкл, 1,3 ммоль) с последующим добавлением имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ина (53 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 19 ч. Неочищенное вещество очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с последующей хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® ID, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 20% MTBE (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в DCM/MeOH (1:1) за 12 мин; 20,0 мл/мин) с получением 2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (11 мг, 8%, 100% э.и.), и 2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (7 мг, 5%, 99,9% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,61 - 8,67 (m, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,14 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,34 - 4,48 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,18 - 2,35 (m, 2H), 1,82 - 1,94 (m, 2H), 1,62 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,6 (m, 2H), 1,17 (s, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,60 - 8,68 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 4,44-4,56 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,98 - 2,12 (m, 4H), 1,53 - 1,73 (m, 4H), 1,23 (s, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1S,3R)-3-Гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 50) и изомер 2 (сравнительный пример 51).

rac-2-((1S,3S)-3-Гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 52) и изомер 2 (сравнительный пример 53).

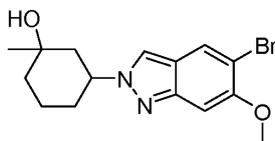
3-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-он.



К раствору 5-бром-6-метокси-1H-индазола (5,0 г, 22,0 ммоль) и циклогекс-2-ен-1-она (16,9 г, 176,2 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) при к.т. добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,13 г, 66,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т., гасили с помощью воды (1 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении в виде желтого масла. Масло очи-

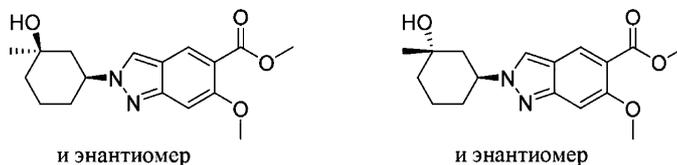
шали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-60% EtOAc в PE) с получением 3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-она (1,6 г, 22%) в виде бесцветного твердого вещества. Масса/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=323/324$ .

3-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.



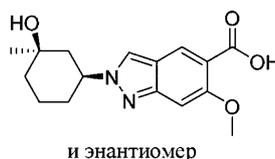
К раствору 3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-она (2,0 г, 6,2 ммоль) в THF (30 мл) при  $-40^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям 1 М бромид метилмагния в THF (24,8 мл, 24,8 ммоль) в течение периода 10 мин в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при  $-40^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-60% MeCN в воде (0,5% FA)) с получением 3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ола (2,0 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=339/341$ .

гас-Метил-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилат и гас-метил-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилат.



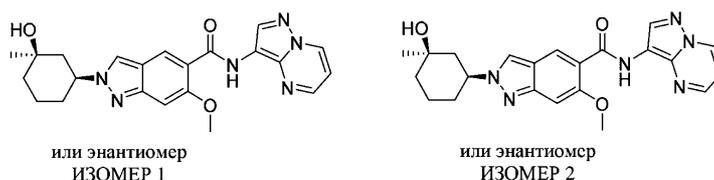
Суспензию 3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ола (2,0 г, 5,9 ммоль), DIPEA (5,1 мл, 29,5 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (648 мг, 0,9 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и  $110^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 30-60% EtOAc в PE) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XSelect CSH C18 OBD, 5 мкм, 30 $\times$ 150 мм; градиент элюирования с помощью 20-45% MeCN в воде (0,1% FA) за 10 мин; 60 мл/мин) с получением гас-метил-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилата (550 мг, 29%) и гас-метил-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилата (800 мг, 43%), обоих в виде желтых твердых веществ. Масса/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=319$ .

гас-2-((1S,3R)-3-Гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота.



К раствору гас-метил-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,6 ммоль) в MeOH (2 мл) при к.т. добавляли раствор LiOH (113 мг, 4,7 ммоль) в воде (2 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5 с помощью 0,1н. HCl и затем очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 40-60% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением гас-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (400 мг, 84%) в виде бесцветного твердого вещества. Масса/заряд (ESI+),  $[M+H]^+=305$ .

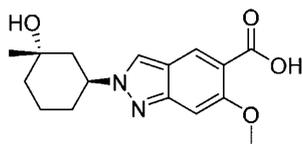
гел-2-((1S,3R)-3-Гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 50) и изомер 2 (сравнительный пример 51).



К раствору гас-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксильной кислоты (200 мг, 0,7 ммоль), HATU (300 мг, 0,8 ммоль) и DIPEA (574 мкл, 3,3 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (Int I-5) (141 мг, 1,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (5 мл) и затем очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 10 до 60% MeCN

в воде (0,05%FA)) с последующей препаративной хиральной HPLC (Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex/DCM (2:1, 0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH), подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 50% В в течение 12 мин) с получением rel-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид, изомера 1 (44 мг, 16%, 100% э.и.), и rel-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид, изомера 2 (42 мг, 15%, 98,4% э.и.). <sup>1</sup>H ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,58 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,93 - 2,12 (m, 3H), 1,72 - 1,87 (m, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 1H), 1,38 - 1,55 (m, 2H), 1,24 (s, 3H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=421.

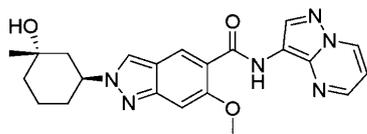
гас-2-((1S,3S)-3-Гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновая кислота.



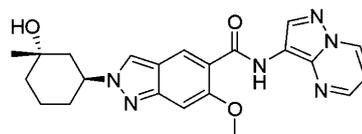
и энантиомер

К раствору гас-метил-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (800 мг, 2,5 ммоль) в MeOH (6 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли раствор LiOH (181 мг, 7,5 ммоль) в воде (6 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5 с помощью 0,1н. HCl и затем очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 30-60% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением гас-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (600 мг, 78%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=305 [M+H]<sup>+</sup>.

гас-2-((1S,3S)-3-Гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 52) и изомер 2 (сравнительный пример 53).



или энантиомер  
ИЗОМЕР 1

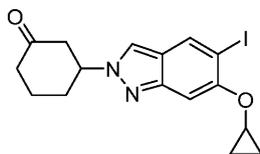


или энантиомер  
ИЗОМЕР 2

Раствор гас-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,7 ммоль), NATU (300 мг, 0,8 ммоль) и DIPEA (574 мкл, 3,3 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> перемешивали в течение 1 ч. с последующем добавлением пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-инамина (Int I-5) (132 мг, 1,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (5 мл) и образовавшийся осадок собирали путем фильтрации с получением гас-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® ID-2, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% MTBE (0,5% 2н. раствор NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH за 25 мин; 17 мл/мин) с получением rel-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (40 мг, 19%, 99,8% э.и.), и rel-2-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (48 мг, 23%, 99,8% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 - 8,59 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,64 - 4,83 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,87 - 2,13 (m, 3H), 1,71 - 1,87 (m, 2H), 1,55 - 1,71 (m, 2H), 1,27 - 1,43 (m, 1H), 1,20 (s, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,57 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,68 - 4,79 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 2,04 (m, 1H), 1,92 (t, 1H), 1,70 - 1,87 (m, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,29 - 1,40 (m, 1H), 1,20 (s, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

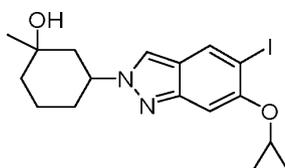
rel-6-Циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 54) и изомер 2 (сравнительный пример 55).

3-(6-Циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-он.



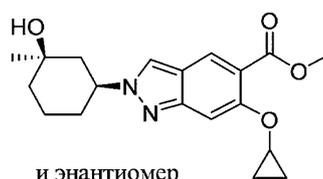
К раствору 6-циклопропокси-5-йод-1H-индазола (Int I-3) (3,0 г, 10,0 ммоль) и циклогекс-2-ен-1-она (7,7 г, 80,0 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) при к.т. добавляли  $K_2CO_3$  (4,1 г, 30,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью воды (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-50% EtOAc в PE) с получением 3-(5-йод-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-она (980 мг, 25%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=397  $[M+H]^+$ .

3-(6-Циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.



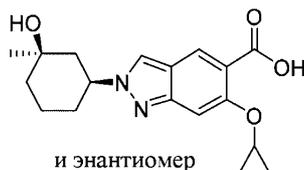
К раствору 3-(6-циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-она (800 мг, 2,0 ммоль) в THF (10 мл) при к.т. добавляли по каплям 1 М бромид метилмагния в THF (8,1 мл, 8,1 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 30-60% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением неочищенного 3-(6-циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ола (720 мг) в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=413  $[M+H]^+$ .

гас-Метил-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



Суспензию неочищенного 3-(6-циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ола (720 мг), DIPEA (1,5 мл, 8,7 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (128 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 110°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-60% MeCN в PE) и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® Shield RP18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 30-40% MeCN в воде (0,1% FA) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением гас-метил-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (240 мг, 40%). MS ESI, масса/заряд=345  $[M+H]^+$ .

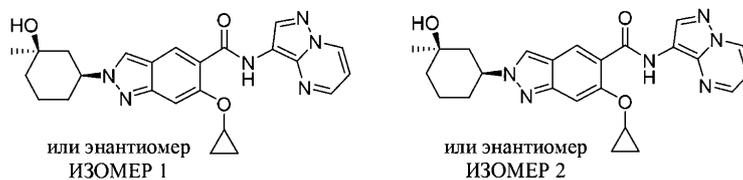
гас-6-Циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота.



К раствору гас-метил-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (180 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли раствор LiOH (38 мг, 1,6 ммоль) в воде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь подкисляли до pH 4-5 с помощью 0,1N. HCl. Смесь очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с

применением 0-60% MeCN в воде (0,5% FA)) с получением гас-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (160 мг, 93%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=331 [M+H]<sup>+</sup>.

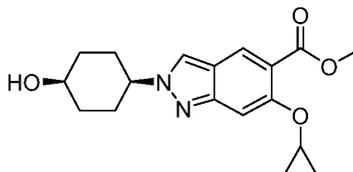
gel-6-Циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 54) и изомер 2 (сравнительный пример 55).



К раствору гас-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль), НАТУ (115 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (53 мкл, 0,3 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (Int I-5) (41 мг, 0,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (1 мл). Смесь очищали непосредственно с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH; 50 мл/мин) с получением gel-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (42 мг, 42%, 100% э.и.), и gel-6-циклопропокси-2-((1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (46 мг, 46%, 100% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 5,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,50 - 4,64 (m, 1H), 4,19 - 4,25 (m, 1H), 1,94 - 2,11 (m, 3H), 1,72 - 1,86 (m, 2H), 1,63 (br. d, 1H), 1,37 - 1,56 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,01 - 1,11 (m, 2H), 0,93 - 1,03 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=447 [M+H]<sup>+</sup>.

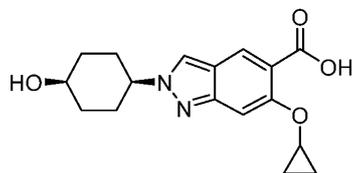
6-Циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 56).

Метил-6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксилат



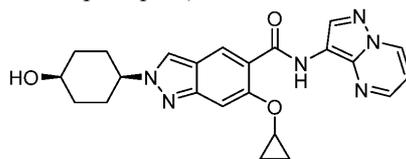
Суспензию (1s,4s)-4-(6-циклопропокси-5-йод-2Н-индазол-2-ил)циклогексан-1-ола (Int IV-1) (110 мг, 0,3 ммоль), TEA (115 мкл, 0,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (226 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeOH в воде (0,1% FA)) с получением метил-6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (67 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=331 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота.



К раствору NaOH (35 мг, 0,9 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли метил-6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксилат (57 мг, 0,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH ~6 с помощью 0,1н. HCl и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением неочищенной 6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (64 мг, 86 вес.%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=317 [M+H]<sup>+</sup>.

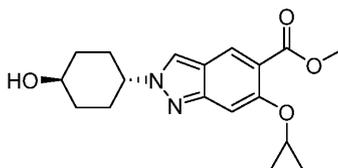
6-Циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 56).



К раствору неочищенной 6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (86 вес.%) (54 мг), DIPEA (119 мкл, 0,7 ммоль), HOBt (5 мг, 0,03 ммоль) и HATU (97 мг, 0,3 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (Int 1-5) (46 мг, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (25 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge BEH C18 OBD 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 27-34% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (20 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,32 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 - 8,58 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,42 - 4,51 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 3,85 - 3,94 (m, 1H), 2,24 - 2,39 (m, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 1,58 - 1,72 (m, 2H), 1,03 - 1,13 (m, 2H), 0,94 - 1,03 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=433 [M+H]<sup>+</sup>.

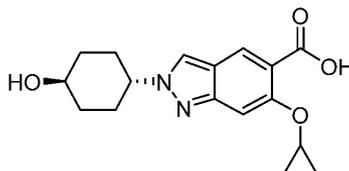
6-Циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 57).

Метил-6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксилат.



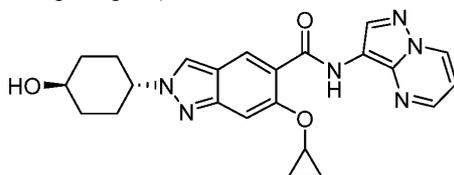
Суспензию (1r,4r)-4-(6-циклопропокси-5-йод-2Н-индазол-2-ил)циклогексан-1-ола (Int IV-2) (110 мг, 0,3 ммоль), TEA (115 мкл, 0,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeOH в воде (0,1% FA)) с получением метил-6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (80 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=331 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота.



К раствору метил-6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (70 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли раствор NaOH (34 мг, 0,9 ммоль) в воде (1 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Реакционную смесь регулировали до pH 5-6 с помощью 2н. HCl и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (45 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=317 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 57).

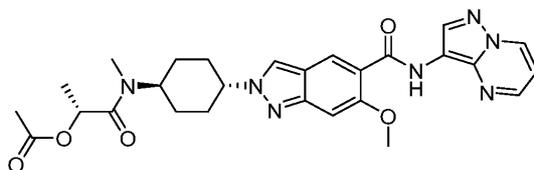


К раствору 6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (40 мг, 0,1 ммоль), соли TFA пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (62 мг, 0,3 ммоль), HOBt (4 мг,

0,03 ммоль) и НАТУ (72 мг, 0,2 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (66 мкл, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (50 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge ВЕН С18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 24-32% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-((1 $\alpha$ ,4 $\gamma$ )-4-гидроксициклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (12 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,41 - 4,55 (m, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 3,48 - 3,63 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 4H), 1,30-1,51 (m, 2H), 0,93 - 1,10 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=433 [M+H]<sup>+</sup>.

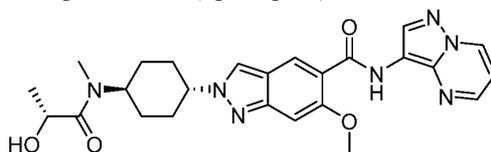
2-((1 $\alpha$ ,4 $\gamma$ )-4-((R)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (пример 58).

(R)-1-(((1 $\gamma$ ,4 $\alpha$ )-4-(6-Метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетат.



К раствору соли HCl 6-метокси-2-((1 $\gamma$ ,4 $\alpha$ )-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Int V-4) (300 мг, 0,7 ммоль) и ТЕА (200 мг, 2,0 ммоль) в DCM (10 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли (R)-1-хлор-1-оксопропан-2-илацетат (149 мг, 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением (R)-1-(((1 $\gamma$ ,4 $\alpha$ )-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (320 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=534 [M+H]<sup>+</sup>.

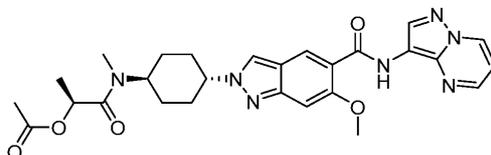
2-((1 $\alpha$ ,4 $\gamma$ )-4-((R)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (пример 58).



К раствору (R)-1-(((1 $\gamma$ ,4 $\alpha$ )-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (300 мг, 0,6 ммоль) в MeOH (10 мл)/вода (5 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaOH (68 мг, 1,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® ВЕН OBD С18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 12-42% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 8 мин; 60 мл/мин) с получением 2-((1 $\alpha$ ,4 $\gamma$ )-4-((R)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (265 мг, 96%, 100% э.и.) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (5:6 смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 - 8,59 (m, 2H), 8,48/8,47 (s, 1H) (ротамеры), 7,22/7,20 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 4,93/4,74 (d, 1H) (ротамеры), 4,34 - 4,58/3,93 - 4,02 (m, 3H) (ротамеры), 4,06 (s, 3H), 2,91/2,77 (s, 3H) (ротамеры), 1,62 - 2,27 (m, 8H), 1,22/1,18 (d, 3H) (ротамеры). MS ESI, масса/заряд=492 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1 $\alpha$ ,4 $\gamma$ )-4-((S)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (пример 59).

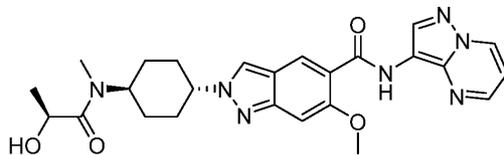
(S)-1-(((1 $\gamma$ ,4 $\alpha$ )-4-(6-Метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетат.



К раствору соли HCl 6-метокси-2-((1 $\gamma$ ,4 $\alpha$ )-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Int V-4) (130 мг, 0,3 ммоль) и ТЕА (87 мг, 0,9 ммоль) в

DCM (8 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли (S)-1-хлор-1-оксопропан-2-илацетат (64 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (2 мл) и затем очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением (S)-1-(((1R,4S)-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (152 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=534 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1S,4r)-4-((S)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 59).

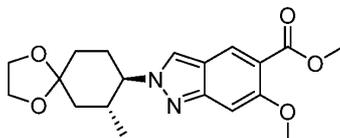


К раствору (S)-1-(((1R,4S)-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (145 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (5 мл)/вода (2,5 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaOH (22 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды (10 мл) и образовавшийся осадок собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали с помощью ацетонитрила (2 мл) и воды (5 мл) последовательно и затем высушивали in vacuo с получением 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (118 мг, 88%, 100% э.и.) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 2H), 8,48/8,47 (s, 1H) (ротамеры), 7,22/7,20 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 4,93/4,75 (d, 1H) (ротамеры), 4,45 - 4,57/3,93 - 4,03 (m, 2H) (ротамеры), 4,34 - 4,45 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,91/2,77 (s, 3H) (ротамеры), 1,62 - 2,28 (m, 8H), 1,22/1,18 (d, 3H) (ротамеры). MS ESI, масса/заряд=492 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 60) и изомер 2 (пример 61).

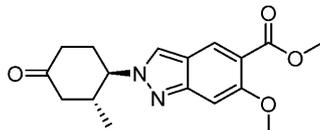
6-Метокси-2-((1S,2S,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 62) и изомер 2 (пример 63).

Метил-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат.



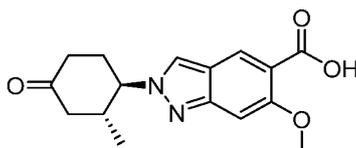
Смесь 5-бром-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола (Int IV-4) (380 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 мг, 0,2 ммоль) и TEA (695 мкл, 5,0 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением метил-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (350 мг, 97%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=361 [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксилат.



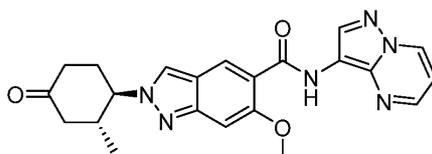
К раствору метил-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (340 мг, 0,9 ммоль) в THF (5 мл)/вода (5 мл) добавляли водн. HCl (12н.) (2,0 мл, 24,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали с помощью водн. насыщенного NaHCO<sub>3</sub>, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали с помощью воды (100 мл×2). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением метил-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксилата (290 мг, 97%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=317 [M+H]<sup>+</sup>.

## 6-Метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота.



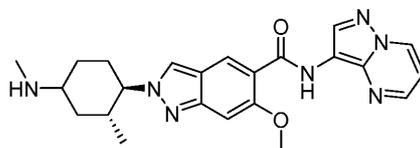
К суспензии метил-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксилата (285 мг, 0,9 ммоль) в MeOH (5 мл)/вода (2,5 мл) добавляли NaOH (144 мг, 3,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь подкисляли до pH 5 с помощью 2н. HCl и затем очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксильной кислоты (270 мг, 99%) в виде бесцветной смолы. MS ESI, масса/заряд=303 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



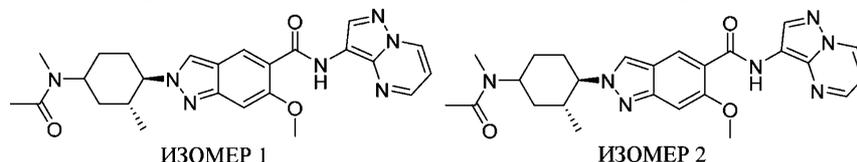
К раствору 6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (265 мг, 0,9 ммоль) и HATU (367 мг, 1,0 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли DIPEA (612 мкл, 3,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 15 мин с последующим добавлением пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ина (Int I-5) (176 мг, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (230 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=419 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



К раствору 6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (105 мг, 0,3 ммоль) и метанамина (31 вес.% в MeOH) (126 мг, 1,3 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (106 мг, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (100 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=434 [M+H]<sup>+</sup>.

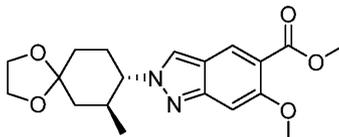
6-Метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид-изомер 1 (пример 60) и изомер 2 (пример 61).



К раствору 6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (95 мг, 0,2 ммоль) и TEA (122 мкл, 0,9 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (45 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид. Данный материал разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IH, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% MTBE (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH за 7,5 мин; 20,0 мл/мин) с получением 6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид, изомера 1 (20 мг, 19%, 99,9% э.и.), и 6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-

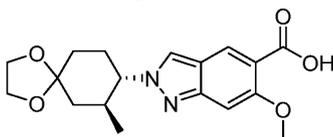
(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид, изомера 2 (68 мг, 65%, 100% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (2:3 смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56/8,53 (s, 1H) (ротамеры), 8,54 (dd, 1H), 8,47/8,46 (s, 1H) (ротамеры), 7,24/7,21 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 4,45 - 4,59/3,8 - 3,93 (m, 1H) (ротамеры), 4,08 - 4,18 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,86/2,73 (s, 3H) (ротамеры), 1,97 - 2,38 (m, 6H), 1,43 - 1,89 (m, 4H), 0,53 - 0,65 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,63/4,02 (br. s, 1H) (ротамеры), 4,38 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,65 - 2,93 (m, 3H), 1,26 - 2,39 (m, 10H), 0,94 - 1,21 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат.



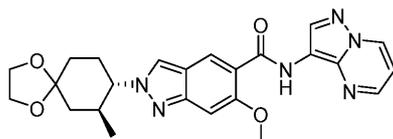
Смесь 5-бром-6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазола (Int IV-5) (1,0 г, 2,6 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (384 мг, 0,5 ммоль) и DIPEA (2,3 мл, 13,1 ммоль) в MeOH (60 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 110°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением метил-6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (860 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=361 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота.



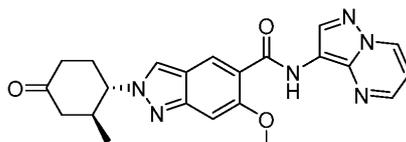
К суспензии метил-6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (850 мг, 2,4 ммоль) в MeOH (6 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли раствор LiOH (169 мг, 7,1 ммоль) в воде (6 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 6 с помощью 0,1н. HCl и затем очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением неочищенной 6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (720 мг), содержащей 32% 6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=347 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид.



К раствору неочищенной 6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (710 мг) и DIPEA (1,4 мл, 8,2 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли HATU (935 мг, 2,5 ммоль) с последующим добавлением пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (412 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (640 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=463 [M+H]<sup>+</sup>.

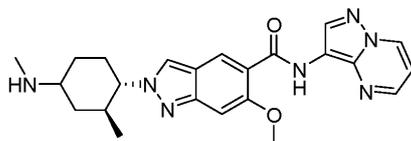
6-Метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид.



К суспензии 6-метокси-2-((7S,8S)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (630 мг, 1,4 ммоль) в THF (8 мл) добавляли 2,4н. HCl (10,0 мл, 24,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью водн. насыщенного NaHCO<sub>3</sub> и затем очищали непосредственно с помощью C18-

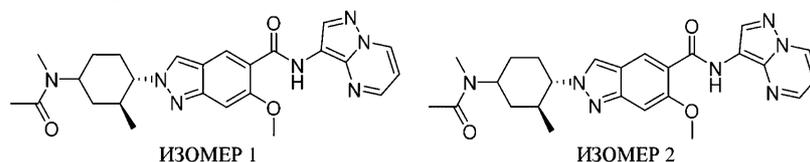
флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (570 мг, 100%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=419[M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида.



К раствору 6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (200 мг, 0,5 ммоль) и метанамина (30 вес.% в MeOH) (495 мг, 4,8 ммоль) в DCE (6 мл) добавляли триацетоксидборгидрид натрия (203 мг, 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (170 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=434 [M+H]<sup>+</sup>.

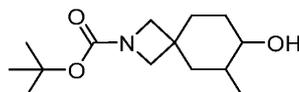
6-Метокси-2-((1S,2S,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомер 1 (пример 62) и изомер 2 (пример 63).



К раствору 6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (160 мг, 0,4 ммоль) и ТЕА (257 мкл, 1,9 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (94 мг, 0,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 6-метокси-2-((1S,2S,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 (17 мг, 10%, 99,4% э.и.), и 6-метокси-2-((1S,2S,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 2 (59 мг, 34%, 99,9% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (3:4 смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56/8,53 (s, 1H) (ротамеры), 8,54 (dd, 1H), 8,47/8,46 (s, 1H) (ротамеры), 7,24/7,21 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 4,45-4,56/3,82-3,93 (m, 1H) (ротамеры), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,86/2,73 (s, 3H) (ротамеры), 1,94 - 2,39 (m, 6H), 1,44 - 1,87 (m, 4H), 0,54 - 0,65 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (2:3 смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,63/4,02 (br. s, 1H) (ротамеры), 4,38 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,61 - 2,93 (m, 3H), 1,25 - 2,43 (m, 10H), 0,95 - 1,17 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>.

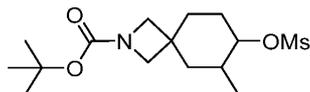
rel-2-((6S,7R)-2-Ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида, изомер 1 (сравнительный пример 64) и изомер 2 (сравнительный пример 65).

трет-Бутил-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.



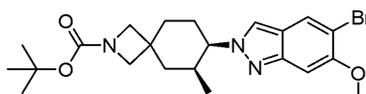
NaBH<sub>4</sub> (388 мг, 10,3 ммоль) добавляли частями в течение периода 5 мин. к раствору трет-бутил-6-метил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (Int III-4) (1,3 г, 5,1 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (5 мл) и непосредственно концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 30 до 40% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,2 г, 92%) (цис/транс 1:2) в виде желтого масла.

трет-Бутил-6-метил-7-(метилсульфонилокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.



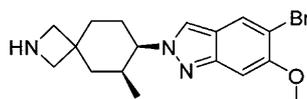
MsCl (1,6 г, 14,1 ммоль) добавляли по каплям в течение периода 5 мин. к раствору TEA (2,6 мл, 18,8 ммоль) и трет-бутил-7-гидрокси-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,2 г, 4,7 ммоль) (цис/транс 1:2) в DCM (25 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали с получением неочищенного трет-бутил-6-метил-7-(метилсульфонилокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,5 г) (преимущественно транс-изомера) в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

гас-трет-Бутил-(6S,7R)-7-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.



KOH (1,2 г, 22,0 ммоль) медленно добавляли к раствору неочищенного трет-бутил-6-метил-7-(метилсульфонилокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,5 г) (преимущественно транс-изомера) и 5-бром-6-метокси-1H-индазола (1,0 г, 4,4 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью воды (5 мл) и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (100 мл×2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением от 20 до 30% EtOAc в PE) с получением неочищенного гас-(6S,7S)-трет-бутил-7-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (400 мг) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI+) [M-tBu]<sup>+</sup>=408/410.

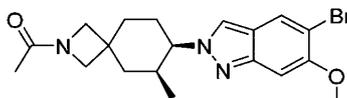
гас-5-Бром-6-метокси-2-((6S,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазол.



и энантиомер

TFA (4 мл) добавляли по каплям к раствору неочищенного гас-(6S,7R)-трет-бутил-7-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (400 мг) в DCM (20 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной соли TFA гас-5-бром-6-метокси-2-((6S,7S)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазола (500 мг), которую применяли без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=364/366 [M+H]<sup>+</sup>.

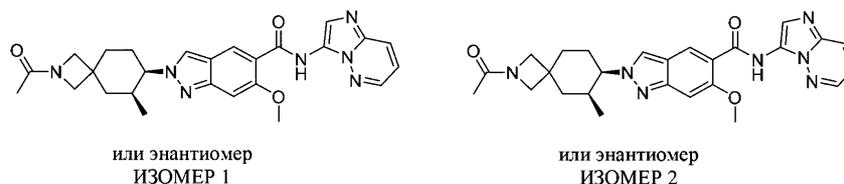
гас-1-((6S,7R)-7-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этанон.



и энантиомер

Ацетилхлорид (223 мкл, 3,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору неочищенной соли TFA гас-5-бром-6-метокси-2-((6S,7S)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазола (500 мг) и TEA (1,5 мл, 10,5 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (5 мл) и водн. слой экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл×2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 50-100% MeCN в воде (0,05% HCOOH)) с получением гас-1-((6S,7R)-7-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этанона (190 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>=406, 408.

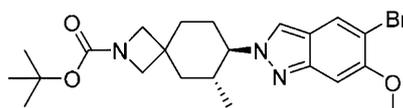
rel-2-((6S,7R)-2-Ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид, изомер 1 (сравнительный пример 64) и изомер 2 (сравнительный пример 65).



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9 мг, 0,04 ммоль) добавляли к раствору *drpp* (41 мг, 0,1 ммоль), TEA (123 мкл, 0,9 ммоль), имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амина (174 мг, 1,3 ммоль) и гас-1-((6S,7R)-7-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этан-1-она (180 мг, 0,4 ммоль) в MeCN (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере CO при 15 атм. Неочищенный продукт охлаждали до к.т. и непосредственно очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 50% до 55% MeCN в воде (0,1% HCOOH)). Полученный материал затем очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 47% В за 7 мин) с получением гас-2-((6S,7S)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью хиральной препаративной SFC (колонка CelluCoat, 250×30 мм, 5 мкм, с помощью подвижной фазы 30% MeOH в  $\text{CO}_2$  при 120 бар и 40С и скорости потока 100 мл/мин) с получением rel-2-((6S,7S)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (37 мг, 21%, 100% э.и.), и rel-2-((6S,7R)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (34 мг, 19%, 100% э.и.). Оба изомера собирали в виде смол.  $^1\text{H}$  ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичными.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) (3:4 смесь ротамеров)  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,30/7,29 (s, 1H) (ротамеры), 7,22 (dd, 1H), 4,65 - 4,74 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,83 - 3,93 (m, 2H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 1,93-2,41 (m, 5H), 1,77 (br. s, 3H), 1,67 - 1,76 (m, 2H), 0,57/0,56 (d, 3H) (ротамеры). масса/заряд (ESI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+=488$ .

rel-2-((6R,7R)-2-Ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид, изомер 1 (сравнительный пример 66) и изомер 2 (сравнительный пример 67).

гас-трет-Бутил-(6R,7R)-7-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.

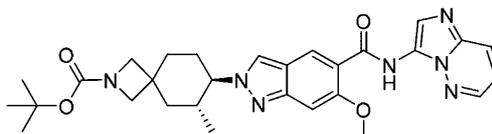


и энантиомер

KOH (1,4 г, 25,0 ммоль) добавляли к раствору гас-трет-бутил-(6R,7S)-6-метил-7-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (Int III-5) (3,0 г, 9,0 ммоль) и 5-бром-6-метокси-1Н-индазола (1,9 г, 8,2 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью воды (100 мл) и экстрагировали с помощью с EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Масло очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 50 до 90% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением гас-трет-бутил-(6R,7R)-7-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,5 г, 13%) в виде желтого твердого вещества.

Масса/заряд (ESI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+=464/466$ .

гас-трет-Бутил-(6R,7R)-7-(5-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат.

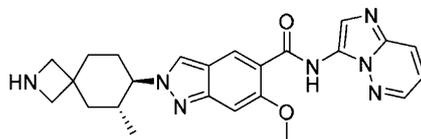


и энантиомер

Раствор имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амина (255 мг, 1,9 ммоль), *drpp* (82 мг, 0,2 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (44 мг, 0,2 ммоль), TEA (588 мг, 5,8 ммоль) и гас-трет-бутил-(6R,7R)-7-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-

ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (450 мг, 1,0 ммоль) в MeCN (8 мл) в атмосфере CO при 15 атм. и 90°C перемешивали в течение 12 ч и затем обеспечивали охлаждение до к.т. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 40 до 90% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением неочищенного гас-трет-бутил-(6R,7R)-7-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (450 мг) в виде желтого масла. Масса/заряд (ESI+)  $[M+H]^+=546$ .

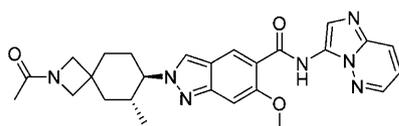
гас-N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((6R,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.



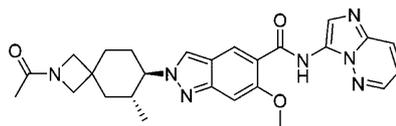
и энантиомер

К неочищенному гас-трет-бутил-(6R,7R)-7-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилату (450 мг) добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) в DCM (4 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной соли TFA гас-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((6R,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (350 мг) в виде желтого масла. Продукт применяли без дополнительной очистки. Масса/заряд (ESI+)  $[M+H]^+=446$ .

rel-2-((6R,7R)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид, изомер 1 (сравнительный пример 66) и изомер 2 (сравнительный пример 67).



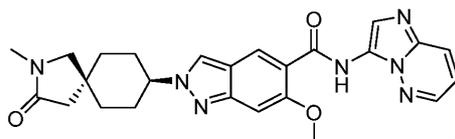
или энантиомер  
ИЗОМЕР 1



или энантиомер  
ИЗОМЕР 2

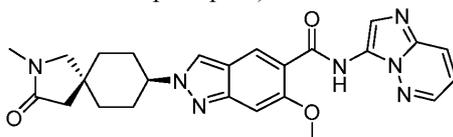
Неочищенную соль TFA гас-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((6R,7R)-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (350 мг) добавляли к TEA (195 мг, 1,9 ммоль) в DCM (8 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин и затем добавляли уксусный ангидрид (99 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь гасили с помощью воды (5 мл) и очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 20 до 100% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением гас-2-((6R,7R)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Изомеры разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak IF, 2x25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТВЕ (2 мМ NH<sub>3</sub>-MeOH), подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 17 мл/мин; изократический режим, 50% В за 18 мин) с получением rel-2-((6R,7R)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (95 мг, 30%, 100% э.и.) и изомера 2, которые после второй очистки с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep OBD C18, 30x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 40% В за 7 мин) обеспечивали получение rel-2-((6R,7R)-2-ацетил-6-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (66 мг, 21%, 99% э.и.). Оба изомера собирали в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 11,04 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,580/8,577 (s, 1H) (ротамеры), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,06 - 4,17 (m, 1H), 3,93 - 4,01/3,65 - 3,73 (m, 2H) (ротамеры), 3,80/3,53 (s, 2H) (ротамеры), 2,06 - 2,19 (m, 1H), 1,90 - 2,05 (m, 4H), 1,80/1,77 (s, 3H) (ротамеры), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 0,60/0,58 (d, 3H) (ротамеры). масса/заряд (ESI+)  $[M+H]^+=488$ . Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 11,04 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,05-4,17 (m, 1H), 3,92-4,00/3,65 - 3,72 (m, 2H) (ротамеры), 3,79/3,52 (s, 2H) (ротамеры), 2,05 - 2,20 (m, 1H), 1,89 - 2,05 (m, 4H), 1,79/1,76 (s, 3H) (ротамеры), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,42 (t, 1H), 0,59/0,57 (s, 3H) (ротамеры). масса/заряд (ESI+)  $[M+H]^+=488$ .

N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5s,8s)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 68).



Метилдифенилсиланкарбоновую кислоту (95 мг, 0,4 ммоль) и KF (23 мг, 0,4 ммоль) добавляли в камеру А высушенного и продутного с помощью N<sub>2</sub> газового реактора COware. (5s,8s)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-он (Int IV-6) (35 мг, 0,3 ммоль), dppr (14 мг, 0,03 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 мг, 0,03 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (80 мг, 0,6 ммоль) и DIPEA (138 мкл, 0,8 ммоль) и дегазированный безводный MeCN (1 мл) добавляли в камеру В. Затем добавляли DMSO (350 мкл) в камеру А и камеру В перемешивали при 85°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. Реакционную смесь в камере В гасили водн. насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DCM (30 мл) и загружали в 5 г обменный картридж Isolute®SCX2. Картридж промывали с помощью DCM/MeOH (1:1; 100 мл), затем элюировали с помощью DCM/4н. раствор NH<sub>3</sub>-MeOH (1:1; 100 мл) и затем с помощью 2н. раствора NH<sub>3</sub>-MeOH (100 мл) с получением темно-желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-2,5% 2н. раствора NH<sub>3</sub>-MeOH в DCM) с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали и перемешивали в MeCN (2 мл) при к.т. в течение 48 ч. Затем суспензию фильтровали и промывали с помощью ледяного MeCN (500 мкл×2) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5s,8s)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (36 мг, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,25 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,35 - 8,44 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 4,36 - 4,46 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,68 (td, 2H). MS ESI, масса/заряд=474 [M+H]<sup>+</sup>.

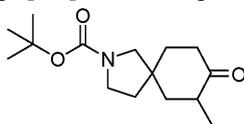
N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5r,8r)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 69).



Метилдифенилсиланкарбоновую кислоту (88 мг, 0,4 ммоль) и KF (21 мг, 0,4 ммоль) добавляли в камеру А высушенного и продутного с помощью N<sub>2</sub> газового реактора COware. (5r,8r)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-он (Int IV-7) (49 мг, 0,1 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (27 мг, 0,2 ммоль), dppr (13 мг, 0,03 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (127 мкл, 0,7 ммоль) в дегазированном безводном MeCN (1 мл) добавляли в камеру В. Затем добавляли DMSO (200 мкл) в камеру А и камеру В перемешивали при 85°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. Реакционную смесь в камере В гасили водн. насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DCM (30 мл) и загружали в 5 г обменный картридж Isolute®SCX2. Загруженный картридж SCX2 промывали с помощью DCM/MeOH (1:1; 100 мл), затем элюировали с помощью DCM/4н. раствор NH<sub>3</sub>-MeOH (1:1; 100 мл) и затем с помощью 2н. раствора NH<sub>3</sub>-MeOH (100 мл) с получением темно-желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-2,5% 2н. раствора NH<sub>3</sub>-MeOH в DCM) с получением желтого твердого вещества, которое суспендировали и перемешивали в MeCN (3 мл) при к.т. в течение 48 ч. Суспензию фильтровали и промывали с помощью ледяного MeCN (500 мкл×2) с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 15 мл кипящего MeCN и медленно концентрировали до 5 мл при пониженном давлении при 45°C с получением суспензии, которую выдерживали при к.т. в течение ночи. Суспензию фильтровали и остаток промывали с помощью ледяного MeCN (500 мкл×2) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5r,8r)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (46 мг, 90%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,28 (s, 1H), 8,8 - 8,84 (m, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,40 (tt, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,87 (t, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,22 - 2,30 (m, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 1,65 (td, 2H). MS ESI, масса/заряд=474 [M+H]<sup>+</sup>.

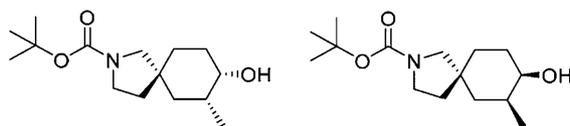
rel-2-((5R,7R,8R)-2,7-Диметил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид или rel-2-((5R,7S,8S)-2,7-диметил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 70), изомер 2 (сравнительный пример 71), изомер 3 (сравнительный пример 72) и изомер 4 (сравнительный пример 73).

трет-Бутил-7-метил-8-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат.



К раствору трет-бутил-8-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (15,0 г, 59,2 ммоль) в THF (150 мл) добавляли по каплям 1 M LiHMDS в THF (118,5 мл, 118,5 ммоль) в течение периода 20 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Затем медленно добавляли йодметан (7,4 мл, 118,5 ммоль). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 5-20% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-7-метил-8-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (6,6 г, 42%) в виде желтого полутвердого вещества. MS ESI, масса/заряд=212 [M-tBu] $^+$ .

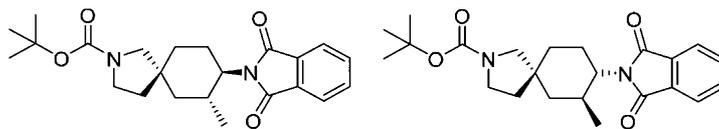
Смесь гас-трет-бутил-(5R,7R,8S)-7,8-дигидрокси-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8R)-7,8-дигидрокси-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата.



и энантимеры

К раствору трет-бутил-7-метил-8-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (5,0 г, 18,7 ммоль) в THF (70 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 2M три-втор-бутилборгидрид лития в THF (18,7 мл, 37,4 ммоль) в течение периода 1 мин. Полученную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью ацетона (20 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 25-50% EtOAc в PE) с получением смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8S)-7,8-дигидрокси-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8R)-7,8-дигидрокси-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (4,8 г, 95%) в виде светло-желтого масла. MS ESI, масса/заряд=214 [M-tBu] $^+$ .

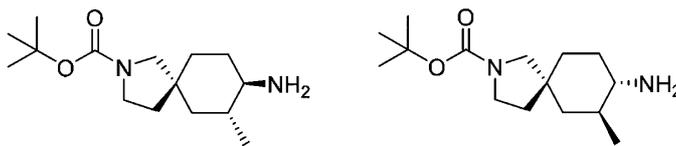
Смесь гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8R)-8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата.



и энантимеры

К раствору смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8S)-7,8-дигидрокси-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8R)-7,8-дигидрокси-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (3,4 г, 12,6 ммоль), трифенилфосфина (6,6 г, 25,2 ммоль) и изоиндолин-1,3-диона (2,8 г, 18,9 ммоль) в THF (60 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли DIAD (4,9 мл, 25,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $45^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в солевой раствор (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением DCM) и дополнительно очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) с получением смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8R)-8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (1,9 г, 37%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=384 [M-tBu+CH $_3$ CN] $^+$ .

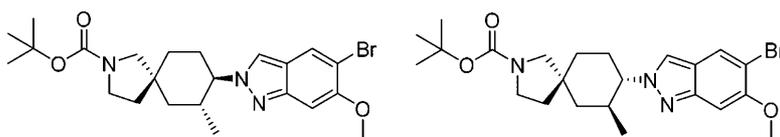
Смесь гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-амино-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8R)-8-амино-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата.



и энантиомеры

К раствору смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8S)-8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (1,9 г, 4,6 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли гидрат гидразина (80% в воде) (2,9 г, 46,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением DCM) и дополнительно очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением формиатной соли указанного в заголовке соединения. Формиат растворяли в воде (50 мл), повышали основность с помощью водн. насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> до pH 9 и затем экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×2) и хлороформа (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-амино-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8S)-8-амино-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (380 мг, 31%) в виде светло-желтого масла. MS ESI, масса/заряд=269 [M+H]<sup>+</sup>.

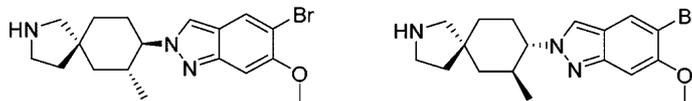
Смесь гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата.



и энантиомеры

К раствору смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-амино-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8S)-8-амино-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (360 мг, 1,3 ммоль) в i-PrOH (15 мл) добавляли 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (Int I-1) (384 мг, 1,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, затем охлаждали до 30°C с последующим добавлением три-н-бутилфосфина (814 мг, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% FA)) с получением смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (440 мг, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=478/480 [M+H]<sup>+</sup>.

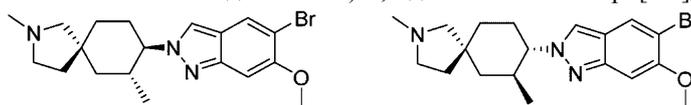
Смесь гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декана и гас-(5R,7S,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декана.



и энантиомеры

К раствору смеси гас-трет-бутил-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и гас-трет-бутил-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (410 мг, 0,9 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной смеси солей HCl гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декана и гас-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декана (354 мг), которую применяли непосредственно без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=378/380 [M+H]<sup>+</sup>.

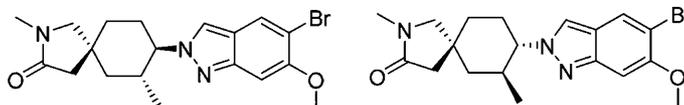
Смесь гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декана и гас-(5R,7S,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декана.



и энантиомеры

К неочищенной смеси солей HCl гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декана и гас-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-7-метил-2-азаспиро[4.5]декана (354 мг, 0,9 ммоль), уксусной кислоты (51 мг, 0,9 ммоль) и водн. раствора формальдегида (40 вес.%) (674 мг, 8,3 ммоль) в MeOH (10 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли триацетоксиборгидрид натрия (362 мг, 1,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeOH в воде (2% NH<sub>4</sub>OH)) с получением смеси гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декана и гас-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декана (335 мг, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=392/394 [M+H]<sup>+</sup>.

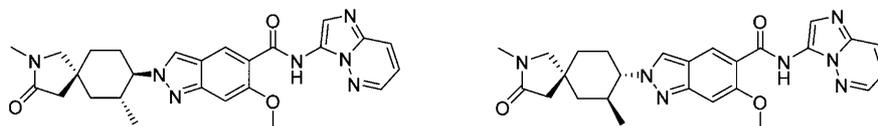
Смесь гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она и гас-(5R,7S,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она.



и энантиомеры

К раствору смеси гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декана и гас-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декана (310 мг, 0,8 ммоль) в THF (25 мл) добавляли раствор йода (1,5 г, 5,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. с последующим добавлением бикарбоната натрия (664 мг, 7,9 ммоль) в воде (10 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщенного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> до тех пор, пока цвет не становился светло-желтым, и затем экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Waters XSelect CSH Fluoro-Phenyl OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 32-42% MeCN в воде (0,1% FA) за 12 мин; 60 мл/мин) с получением смеси гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она и гас-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она, содержащей 40% 8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-1-она (120 мг), в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительного разделения.

rel-2-((5R,7R,8R)-2,7-Диметил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид или rel-2-((5R,7S,8S)-2,7-диметил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 70), изомер 2 (сравнительный пример 71), изомер 3 (сравнительный пример 72) и изомер 4 (сравнительный пример 73).



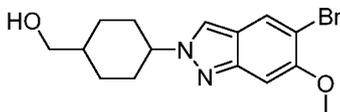
и энантиомеры  
изомеры 1-4

Суспензию смеси гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она и гас-(5R,7S,8S)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-3-она, содержащей 40% 8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2,7-диметил-2-азаспиро[4.5]декан-1-она (115 мг), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (80 мг, 0,6 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 мг, 0,06 ммоль), dppf (41 мг, 0,1 ммоль) и DIPEA (183 мг, 1,4 ммоль) в MeCN (15 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% ацетонитрила в воде (0,05% FA)) с получением смеси rel-2-((5R,7R,8R)-2,7-диметил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид и rel-2-((5R,7S,8S)-2,7-диметил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-ин-

дазол-5-карбоксамид - изомеров 1-4, содержащей 40% 2-(2,7-диметил-1-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид. Требуемые продукты отделяли от побочного продукта и разделяли с помощью трех последовательных прогонов хиральной препаративной HPLC (первый прогон: Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в EtOH; 20,0 мл/мин; второй и третий прогон: Chiralpak® ID, 5 мкм, 20×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH за 16 мин; 20,0 мл/мин) с получением следующих четырех изомеров в виде бледно-желтых твердых веществ: изомера 1 (7 мг, 5%), изомера 2 (7 мг, 5%), изомера 3 (5 мг, 3%) и изомера 4 (5 мг, 3%). Изомер 1 и 2 являются энантиомерами по отношению друг к другу, LCMS/<sup>1</sup>H ЯМР, полученные для обоих изомеров, идентичны; изомер 3 и изомер 4 являются энантиомерами по отношению друг к другу, и LCMS/<sup>1</sup>H ЯМР, полученные для обоих изомеров, идентичны. Изомер 1/изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,06 - 4,17 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,04 - 2,27 (m, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 1,72 - 1,83 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,34 (t, 1H), 0,57 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=488 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 3/Изомер 4: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,07 - 4,17 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,06 - 2,28 (m, 4H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,76 - 1,86 (m, 2H), 1,51 - 1,63 (m, 1H), 1,33 (t, 1H), 0,57 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=488 [M+H]<sup>+</sup>.

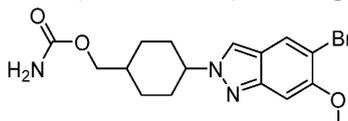
N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 74) и изомер 2 (сравнительный пример 75).

(4-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанол.



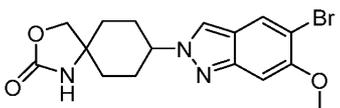
К раствору (4-аминоциклогексил)метанола (2,0 г, 15,5 ммоль) в i-PrOH (20 мл) при к.т. добавляли 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (Int I-1) (4,0 г, 15,5 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. с последующим добавлением три-н-бутилфосфина (15,7 г, 77,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 20-50% EtOAc в PE) с получением желтого масла. Масло затем кристаллизовали из EtOAc (2 мл)/PE (12 мл) с получением (4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанола (900 мг, 17%) в виде бесцветного твердого вещества. Фильтрат, полученный в результате кристаллизации, концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанола (5,0 г, 47 вес.%) в виде твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=339/341 [M+H]<sup>+</sup>.

(4-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метилкарбамат.



К раствору неочищенного (4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанола (47 вес.%) (4,9 г) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли 2,2,2-трихлорацетилизотиоцианат (1,5 г, 8,2 ммоль). Полученный раствор нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли MeOH и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из EtOAc/пентана (3/1) (20 мл) с получением (4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метилкарбамата (2,5 г, 96%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=382/384 [M+H]<sup>+</sup>.

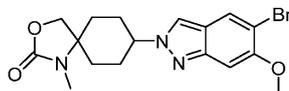
8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-2-он.



К раствору оксида магния (728 мг, 18,1 ммоль), [ацетилокси(фенил)-λ<sup>3</sup>-йоданил]ацетата (3,5 г, 11,0 ммоль) и (4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метилкарбамата (1,5 г, 3,9 ммоль) в DCM (150 мл) при к.т. добавляли ацетат родия(II) (347 мг, 0,8 ммоль) в течение периода 3 мин в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (200 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

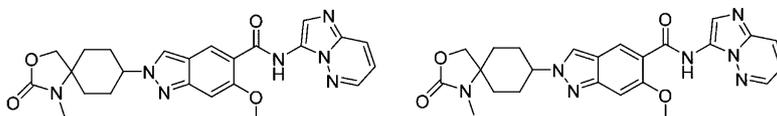
помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XSelect CSH C18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 34-35% MeCN в воде (0,05% TFA) за 8 мин; 60 мл/мин) с получением 8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (340 мг, 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=380/382 [M+H]<sup>+</sup>.

8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метил-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-2-он.



Йодметан (134 мг, 1,0 ммоль) добавляли по каплям к суспензии NaH (60 вес.%) (19 мг, 0,5 ммоль) и 8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (120 мг, 0,3 ммоль) в DMF (6 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метил-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (70 мг, 56%) в виде красного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=380/382 [M+H]<sup>+</sup>.

N-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 74) и изомер 2 (сравнительный пример 75).



ИЗОМЕР 1

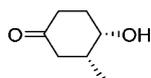
ИЗОМЕР 2

Суспензию 8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1-метил-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (124 мг, 0,3 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ина (121 мг, 0,9 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 мг, 0,06 ммоль), dppp (41 мг, 0,1 ммоль) и TEA (438 мкл, 3,2 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-90% MeCN в воде (0,1% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® BEH OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 30-60% MeOH в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 8 мин; 60 мл/мин) с получением N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IF, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,5% 2 М NH<sub>3</sub>-MeOH) в EtOH в течение 26 мин; 13,0 мл/мин) с получением *rel*-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5*r*,8*r*)-1-метил-2-оксо-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (7 мг, 4%, 100% э.и.), и *rel*-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((5*r*,8*r*)-1-метил-2-оксо-3-окса-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (1 мг, 1%, 98,9% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,65 - 4,73 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,51 - 2,58 (m, 2H), 1,93 - 2,15 (m, 4H), 1,53 (d, 2H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,62 - 8,66 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,95 - 2,09 (m, 4H), 1,66 - 1,76 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=476 [M+H]<sup>+</sup>.

*rel*-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 76), изомер 2 (сравнительный пример 77).

*rel*-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 78) и изомер 2 (сравнительный пример 79).

*rac*-(3*R*,4*S*)-4-Гидрокси-3-метилциклогексан-1-он.

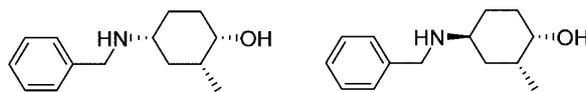


и энантиомер

Водн. HCl (12*n*) (10,0 мл, 120,0 ммоль) добавляли к THF (10 мл) и воде (10 мл) с последующим добавлением *rac*-(7*R*,8*S*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (Int III-11) (3,1 г, 18,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Регулировали pH реакционной смеси до pH 5-6 с помощью 30 вес.% водн. раствора NH<sub>4</sub>OH, затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-50% EtOAc в PE) с получением *rac*-(3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-метилциклогексан-1-она (2,1 г, 91%) в виде желтого масла.

MS ESI, масса/заряд=170  $[M+CH_3CN+H]^+$ .

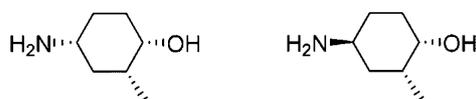
Смесь гас-(1S,2R,4R)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола.



и энантиомеры

К раствору гас-(3R,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексан-1-ола (2,0 г, 15,6 ммоль) в DCE (40 мл) при к.т. в атмосфере  $N_2$  добавляли фенилметанамин (2,0 г, 18,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (9,9 г, 46,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение еще 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (15 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1%  $NH_4OH$ )) с получением смеси гас-(1S,2R,4S)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4R)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола (2,10 г, 61%) в виде коричневого твердого вещества.

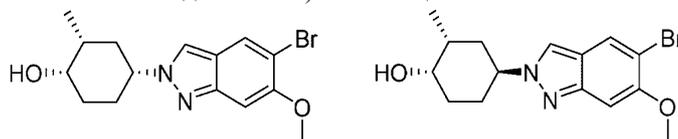
Смесь гас-(1S,2R,4R)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола.



и энантиомеры

К раствору смеси гас-(1S,2R,4R)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола (2,0 г, 9,1 ммоль) в MeOH (30 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли  $Pd(OH)_2$  на угле (20 вес.%) (640 мг, 0,9 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при к.т. в атмосфере водорода при 2 атм. в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и слой силикагеля промывали с помощью MeOH (30 мл). Объединенный раствор MeOH концентрировали в атмосфере пониженного давления с получением неочищенной смеси гас-(1S,2R,4R)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола (1,20 г, 90 вес.%) в виде желтого масла, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

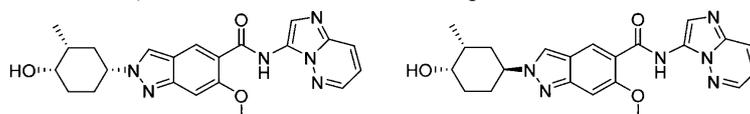
Смесь гас-(1S,2R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола.



и энантиомеры

К раствору 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегида (Int I-1) (2,2 г, 8,4 ммоль) в i-PrOH (20 мл) при к.т. в атмосфере  $N_2$  добавляли неочищенную смесь гас-(1S,2R,4R)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола (90 вес.%) (1,0 г). Полученную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. с последующим добавлением три-н-бутилфосфина (5,6 г, 27,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 12 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-50% MeOH в воде (0,05% FA)) с получением неочищенной смеси гас-(1S,2R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (5,0 г, 45 вес.%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=339/341  $[M+H]^+$ .

Смесь гас-2-((1R,3R,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксиамида и гас-2-((1S,3R,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксиамида.



и энантиомеры

Суспензию неочищенной смеси гас-(1S,2R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1S,2R,4S)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (45 вес.%) (5,0 г), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амина (978 мг, 7,3 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (291 мг,

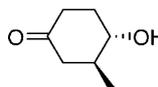


1 (80 мг, 40%, 98,2% э.и.), и *gel*-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (80 мг, 40%, 97,9% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,68 (tt, 1H), 4,60 (br. s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,71 (dt, 1H), 1,92 - 2,20 (m, 5H), 1,57 - 1,76 (m, 2H), 1,00 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,61 (br. s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,63 - 4,73 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 1,92 - 2,21 (m, 5H), 1,58 - 1,75 (m, 2H), 1,00 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

*gel*-2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 80) и изомер 2 (сравнительный пример 81).

*gel*-2-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 82) и изомер 2 (сравнительный пример 83).

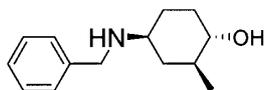
*rac*-(3*S*,4*S*)-4-Гидрокси-3-метилциклогексан-1-он.



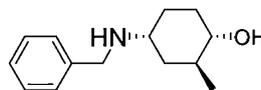
и энантиомер

Водн. HCl (12н.) (8,0 мл, 96,0 ммоль) добавляли к THF (8 мл) и воде (8 мл) с последующим добавлением *rac*-(7*S*,8*S*)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (Int III-12) (2,0 г, 11,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Регулировали pH смеси до pH 5-6 с помощью 30 вес.% водн. раствора NH<sub>4</sub>OH, затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-50% EtOAc в PE) с получением *rac*-(3*S*,4*S*)-4-гидрокси-3-метилциклогексан-1-она (1,3 г, 89%) в виде желтого масла. MS ESI, масса/заряд=211 [M+2CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>.

*rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ол и *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ол.



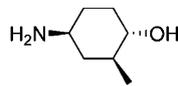
и энантиомер



и энантиомер

К раствору *rac*-(3*S*,4*S*)-4-гидрокси-3-метилциклогексан-1-она (1,3 г, 10,1 ммоль) в DCE (50 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли фенилметанамин (1,3 г, 12,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (6,6 г, 30,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 30-60% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола (200 мг, 9%) и *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола (700 мг, 32%), обоих в виде желтых твердых веществ. MS ESI, масса/заряд=220 [M+H]<sup>+</sup>.

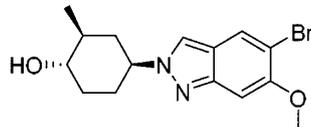
*rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-Амино-2-метилциклогексан-1-ол.



и энантиомер

К раствору *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола (180 мг, 0,8 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (20 вес.%) (175 мг, 0,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при к.т. в атмосфере водорода при 1-2 атм. в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и слой силикагеля промывали с помощью MeOH (100 мл). Объединенный раствор MeOH концентрировали при пониженном давлении с получением *rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола (100 мг, 94%) в виде желтого масла, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=130 [M+H]<sup>+</sup>.

*rac*-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(5-Бром-6-метокси-2*H*-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол.

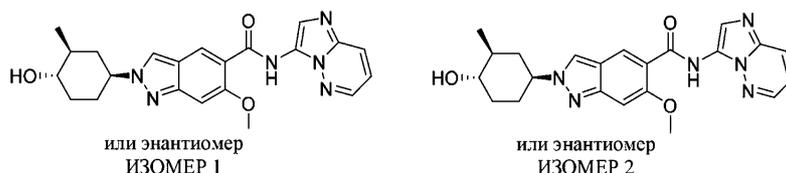


и энантиомер

К раствору 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегида (Int I-1) (242 мг, 0,9 ммоль) в *i*-PrOH (20 мл)

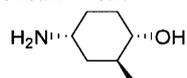
при к.т. в атмосфере  $N_2$  добавляли гас-(1S,2S,4S)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ол (100 мг, 0,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. с последующим добавлением три-н-бутилфосфина (626 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% ацетонитрила в воде (0,05% FA)) с получением гас-(1S,2S,4S)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (200 мг, 76%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=339/341  $[M+H]^+$ .

gel-2-((1S,3S,4S)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 80) и изомер 2 (сравнительный пример 81).



Суспензию гас-(1S,2S,4S)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (200 мг, 0,3 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амина (40 мг, 0,3 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (14 мг, 0,06 ммоль),  $dppp$  (41 мг, 0,1 ммоль) и TEA (164 мкл, 1,2 ммоль) в MeCN (50 мл) перемешивали в атмосфере CO при 10 атм. и  $100^\circ C$  в течение 12 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% ацетонитрила в воде (0,05% FA)) с получением гас-2-((1S,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид. Данный материал дополнительно разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 10% MTBE (0,1% 2н.  $NH_3$ -MeOH) в DCM/MeOH (1:1) за 11 мин; 20,0 мл/мин) с получением gel-2-((1S,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (16 мг, 13%, 100% э.и.), и gel-2-((1S,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (16 мг, 13%, 100% э.и.); обоих в виде желтых твердых веществ.  $^1H$  ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,54 - 8,59 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,46 - 4,59 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 2,02 - 2,16 (m, 2H), 1,96 (td, 2H), 1,70 (q, 1H), 1,37 - 1,58 (m, 2H), 1,01 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421  $[M+H]^+$ .

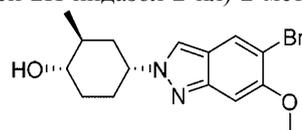
гас-(1S,2S,4R)-4-Амино-2-метилциклогексан-1-ол.



и энантиомер

К раствору гас-(1S,2S,4R)-4-(бензиламино)-2-метилциклогексан-1-ола (600 мг, 2,7 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли  $Pd(OH)_2$  на угле (20 вес.%) (582 мг, 0,6 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при к.т. в атмосфере водорода при 1-2 атм. в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и слой силикагеля промывали с помощью MeOH (100 мл). Объединенный раствор MeOH концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного гас-(1S,2S,4R)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ола (400 мг) в виде желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=130  $[M+H]^+$ .

гас-(1S,2S,4R)-4-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол.

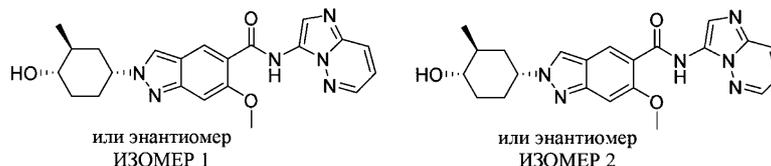


и энантиомер

К раствору 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегида (Int I-1) (740 мг, 2,9 ммоль) в i-PrOH (30 мл) при к.т. в атмосфере  $N_2$  добавляли гас-(1S,2S,4R)-4-амино-2-метилциклогексан-1-ол (380 мг, 2,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. с последующим добавлением три-н-бутилфосфина (1,6 г, 7,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% ацетонитрила в воде (0,05% FA)) с получением гас-(1S,2S,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (600 мг, 68%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

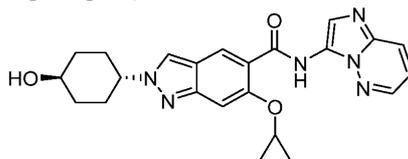
MS ESI, масса/заряд=339/341 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1R,3S,4S)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 82) и изомер 2 (сравнительный пример 83).



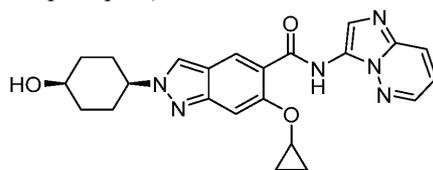
Суспензию гас-(1S,2S,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (580 мг, 1,7 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (257 мг, 1,9 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (67 мг, 0,3 ммоль), dppp (288 мг, 0,7 ммоль) и TEA (994 мкл, 7,1 ммоль) в MeCN (55 мл) перемешивали в атмосфере CO при 10 атм. и 100°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% ацетонитрила в воде (0,05% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® ВЕН OBD C18, 5 мкм, 19×250 мм; градиент элюирования с помощью 22-32% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 11 мин; 25 мл/мин) с получением гас-2-((1R,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида. Данный материал дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IE, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% MTBE (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в DCM/MeOH (1:1) за 27 мин; 20,0 мл/мин) и ахиральной препаративной HPLC (в случае изомера 1: Waters Xbridge® ВЕН OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 18-48% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением rel-2-((1R,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 (13 мг, 1%, 98,5% э.и.), и rel-2-((1R,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 2 (19 мг, 3%, 99,6% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,44 - 2,49 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 1,63 - 1,70 (m, 1H), 1,47 - 1,56 (m, 1H), 1,01 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,59 - 4,70 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,30 - 3,37 (m, 1H), 2,45 - 2,50 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,83 - 1,95 (m, 1H), 1,71 - 1,83 (m, 2H), 1,61 - 1,71 (m, 1H), 1,47 - 1,56 (m, 1H), 1,01 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 84).



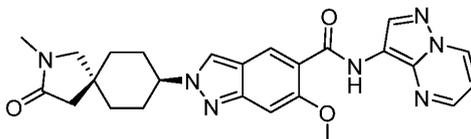
(1r,4r)-4-(6-Циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-ол (Int IV-2) (80 мг, 0,2 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 мг, 0,02 ммоль) добавляли к TEA (61 мг, 0,6 ммоль), dppp (17 мг, 0,04 ммоль) и имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амину (54 мг, 0,4 ммоль) в MeCN (10 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере 15 атм. CO при 90°C. Через 12 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно подвергали С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 100% MeCN в воде (0,1% FA)) с последующей препаративной HPLC (колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 25% В до 30% В за 10 мин; скорость потока: 60 мл/мин) с получением 6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (17 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,91 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,38 - 4,55 (m, 1H), 4,16 - 4,28 (m, 1H), 3,48 - 3,62 (m, 1H), 1,84 - 2,23 (m, 6H), 1,30 - 1,53 (m, 2H), 0,94 - 1,18 (m, 4H). масса/заряд (ESI<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=433.

6-Циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 85)



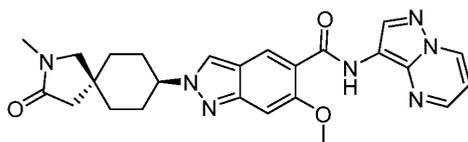
К неочищенному (1s,4s)-4-(6-циклопропокси-5-йод-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-олу (Int IV-1) (70 мг, 0,2 ммоль), dppr (7 мг, 0,02 ммоль), TEA (98  $\mu$ л, 0,7 ммоль) и имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амину (54 мг, 0,4 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 мг, 0,02 ммоль) и полученную смесь перемешивали в атмосфере 15 атм. CO при 90°C. Через 12 ч обезпечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и растворитель удаляли in vacuo. Полученный осадок очищали с применением C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксиамида (7 мг, 9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,94 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,43 - 4,59 (m, 2H), 4,20 - 4,29 (m, 1H), 3,86 - 3,93 (m, 1H), 2,22 - 2,39 (m, 2H), 1,72 - 1,95 (m, 4H), 1,57 - 1,72 (m, 2H), 1,07 - 1,15 (m, 2H), 0,97 - 1,07 (m, 2H). масса/заряд (ESI+), [M+H]<sup>+</sup>=433.

6-Метокси-2-((5r,8r)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 86).



Метилдифенилсиланкарбоновую кислоту (84 мг, 0,4 ммоль) и KF (20 мг, 0,4 ммоль) добавляли в камеру А высушенного и продутного с помощью N<sub>2</sub> газового реактора COware. (5r,8r)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-он (Int IV-7) (47 мг, 0,1 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (Int I-5) (35 мг, 0,2 ммоль), dppr (12 мг, 0,03 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (122 мкл, 0,7 ммоль) и дегазированный безводный MeCN (1,5 мл) добавляли в камеру В. Затем добавляли DMSO (200 мкл) в камеру А и камеру В перемешивали при 85°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. Реакционную смесь в камере В гасили водн. насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DCM (30 мл) и загружали в 5 г обменный картридж Isolute®SCX2. Картридж промывали с помощью DCM/MeOH (1:1; 100 мл), затем элюировали с помощью 4н. раствора NH<sub>3</sub>-MeOH (100 мл) с получением темно-коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-2,5% 2н. раствора NH<sub>3</sub>-MeOH в DCM) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge ВЕН C18 OBD, 5 мкм, 19 мм×150 мм; элюировали с помощью 10-31% MeCN в воде/MeCN (95/5; 0,2% 26 вес.% NH<sub>4</sub>OH), в течение 20 мин; скорость потока: 19 мл/мин) с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество растворяли в DCM и загружали в 5 г обменный картридж Isolute®SCX2 и промывали загруженный картридж с помощью воды (20 мл) и MeOH (50 мл) с удалением побочных продуктов и затем элюировали с помощью 20 мл 2н. раствора NH<sub>3</sub> и MeOH/DCM (1:1; 100 мл) с получением 6-метокси-2-((5r,8r)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксиамида (14 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,39 (tt, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,22 - 2,32 (m, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=474 [M+H]<sup>+</sup>.

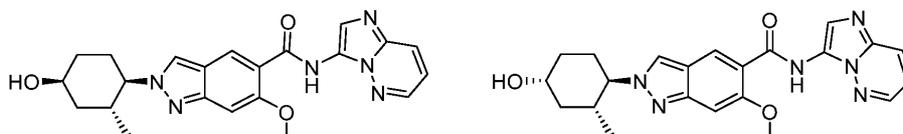
6-Метокси-2-((5s,8s)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 87).



Метилдифенилсиланкарбоновую кислоту (95 мг, 0,4 ммоль) и KF (23 мг, 0,4 ммоль) добавляли в камеру А высушенного и продутного с помощью N<sub>2</sub> газового реактора COware. (5s,8s)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метил-2-азаспиро[4.5]декан-3-он (Int IV-6) (52 мг, 0,13 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (Int I-5) (39 мг, 0,3 ммоль), dppr (14 мг, 0,03 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (138 мкл, 0,8 ммоль) и дегазированный безводный MeCN (1 мл) добавляли в камеру В. Затем добавляли DMSO (350 мкл) в камеру А и камеру В перемешивали при 85°C в течение ночи.

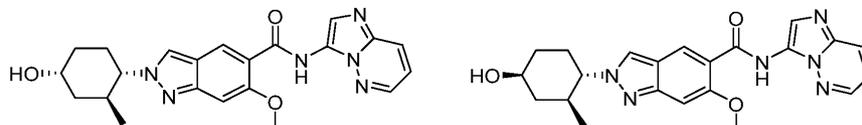
Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. Реакционную смесь в камере В гасили водн. насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DCM (30 мл) и загружали в 5 г обменный картридж Isolute®SCX2. Картридж промывали с помощью DCM/MeOH (1:1; 100 мл), затем элюировали с помощью 4н. раствора  $\text{NH}_3$ -MeOH (100 мл) с получением темно-коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-2,5% 2н. раствора  $\text{NH}_3$ -MeOH в DCM) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters XBridge ВЕН C18 OBD, 5 мкм, 19 мм×150 мм; элюировали с помощью 5-35% MeCN в воде/MeCN (95/5; 0,2% 26 вес.% водн.  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), pH 10, в течение 20 мин; скорость потока: 19 мл/мин) с получением 6-метокси-2-((5s,8s)-2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (3 мг, 5%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,41 (tt, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,88 (d, 3H), 2,3 - 2,35 (m, 2H), 2,2 - 2,27 (m, 2H), 2,14 (qd, 2H), 1,94 - 1,99 (m, 2H), 1,67 (td, 2H). MS ESI, масса/заряд=474  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

2-((1R,2R,4S)-4-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (сравнительный пример 88) и 2-((1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (сравнительный пример 89).



К раствору N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Int V-2) (180 мг, 0,4 ммоль) в MeOH (10 мл) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{NaBH}_4$  (33 мг, 0,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционный раствор очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-60% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 2-((1R,2R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества. Данный материал разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® ID, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,1% 2н.  $\text{NH}_3$ -MeOH) в MeOH за 19 мин; 40 мл/мин) с получением элюируемого первым изомера 2-((1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (15 мг, 8%) и элюируемого вторым изомера 2-((1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (105 мг, 50%), обоих в виде желтых твердых веществ. (1R,2R,4S)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,07 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,03 - 4,15 (m, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 2,25 - 2,46 (m, 2H), 1,55 - 1,90 (m, 4H), 1,29 - 1,42 (m, 1H), 0,54 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (1R,2R,4R)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,02 - 4,11 (m, 1H), 3,54 - 3,71 (m, 1H), 2,10 - 2,26 (m, 1H), 1,86 - 2,10 (m, 4H), 1,28 - 1,48 (m, 1H), 1,09 - 1,26 (m, 1H), 0,57 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

2-((1S,2S,4R)-4-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (сравнительный пример 90) и 2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (сравнительный пример 91).

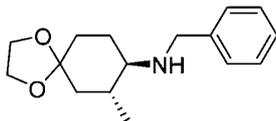


К раствору N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1S,2S)-2-метил-4-оксоциклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Int V-1) (180 мг, 0,4 ммоль) в MeOH (10 мл) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{NaBH}_4$  (33 мг, 0,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционный раствор очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-70% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 2-((1S,2S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества. Данный материал разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,1% 2н.  $\text{NH}_3$ -MeOH) в MeOH; 20 мл/мин) с получением элюируемого первым изомера 2-((1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (23 мг, 13%) и элюируемого вторым изомера 2-((1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (120 мг, 67%), обоих в виде желтых твердых веществ. (1S,2S,4R)-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,06 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,30 - 2,58 (m, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 2H), 1,68 -

1,77 (m, 1H), 1,55 - 1,68 (m, 1H), 1,30 - 1,40 (m, 1H), 0,54 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>. (1S,2S,4S)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,03 - 4,11 (m, 1H), 3,54 - 3,68 (m, 1H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 1,85 - 2,10 (m, 4H), 1,29 - 1,46 (m, 1H), 1,08 - 1,25 (m, 1H), 0,57 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1R,2R,4S)-4-Гидрокси-2,4-диметилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 92) и 2-((1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-диметилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 93).

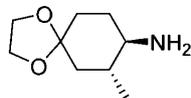
гас-(7R,8R)-N-Бензил-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.



и энантиомер

К раствору 7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (3,0 г, 17,6 ммоль) и фенолметанамина (2,8 г, 26,4 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (335 мг, 1,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 15 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного иминного промежуточного соединения. К раствору имина в MeOH (60 мл) при -60°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,6 г, 15,8 ммоль) порциями в течение периода 5 мин в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, затем медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Пять партий раствора неочищенного продукта получали параллельно, как описано выше, и объединяли перед очисткой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали с помощью солевого раствора (300 мл×3). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением гас-(7R,8R)-N-бензил-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина (8,1 г, 35%) в виде оранжевого масла. MS ESI, масса/заряд=262 [M+H]<sup>+</sup>.

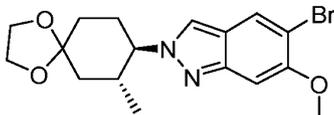
гас-(7R,8R)-7-Метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин.



и энантиомер

К раствору гас-(7R,8R)-N-бензил-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина (8,1 г, 31,0 ммоль) в MeOH (100 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (20 вес.%) (872 мг, 1,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при к.т. в атмосфере водорода при 2 атм. в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на целите промывали с помощью MeOH (150 мл). Объединенный раствор MeOH концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного гас-(7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина (5,0 г) в виде коричневого масла, которое применяли без дополнительной очистки.

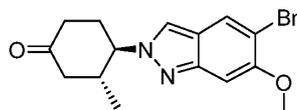
5-Бром-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазол.



К раствору 5-бром-4-метокси-2-нитробензальдегида (Int I-1) (10,6 г, 40,9 ммоль) в i-PrOH (200 мл) при к.т. добавляли неочищенный гас-(7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (7,0 г) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. и затем добавляли три-н-бутилфосфин (41,4 г, 204,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-10% MeOH в DCM) и дополнительно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением гас-5-бром-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола в виде желтого твердого вещества. Данный материал очищали с помощью хиральной препаративной SFC (Chiralpak® IG, 5 мкм, 50×250 мм; изократический режим с применением 50% MeOH (0,1% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в CO<sub>2</sub> (35°C, 100 бар)) с получением 5-бром-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола (3,0 г, 19%, 100% э.и.) в виде серого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,13 (td, 1H),

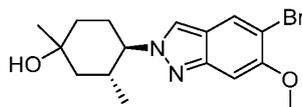
3,87 - 3,99 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,26 - 2,43 (m, 1H), 2,19 (td, 1H), 1,75 - 1,96 (m, 3H), 1,68 (td, 1H), 1,46 (t, 1H), 0,52 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=381/383 [M+H]<sup>+</sup>.

(3R,4R)-4-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-он.



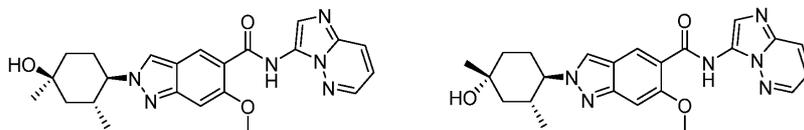
К раствору 5-бром-6-метокси-2-((7R,8R)-7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2H-индазола (185 мг, 0,5 ммоль) в THF (5 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли водн. 4н. HCl (5 мл, 20,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью водн. раствора NH<sub>4</sub>OH до pH ~7 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-50% EtOAc в PE) с получением (3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она (160 мг, 98%) в виде желтого масла. MS ESI, масса/заряд=337/339 [M+H]<sup>+</sup>.

(3R,4R)-4-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,3-диметилциклогексан-1-ол.



К раствору (3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она (120 мг, 0,4 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> медленно добавляли 3 н. бромид метилмагния в THF (178 мкл, 0,5 ммоль) в течение периода 2 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (1 мл) и очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде) с получением (3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,3-диметилциклогексан-1-ола (80 мг, 64%) в виде желтого масла. MS ESI, масса/заряд=353/355 [M+H]<sup>+</sup>.

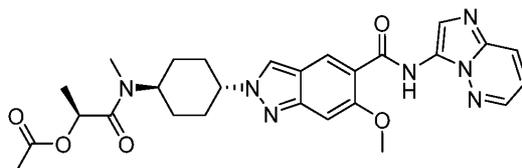
2-((1R,2R,4S)-4-Гидрокси-2,4-диметилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 92) и 2-((1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-диметилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 93).



Суспензию (3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,3-диметилциклогексан-1-ола (80 мг, 0,2 ммоль), имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (92 мг, 0,7 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 мг, 0,05 ммоль), dppf (37 мг, 0,09 ммоль) и TEA (158 мкл, 1,1 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 90°C в течение 10 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде) с получением 2-((1R,2R)-4-гидрокси-2,4-диметилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид в виде бесцветной жидкости. Данный материал разделяли с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® ВЕН C18 OBD, 5 мкм, 30 мм×150 мм; элюировали с помощью 23-43% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; скорость потока: 60 мл/мин) с получением 2-((1R,2R,4S)-4-гидрокси-2,4-диметилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (7 мг, 7%) и 2-((1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-диметилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (20 мг, 20%), обоих в виде бледно-желтых твердых веществ. (1R,2R,4S)-Изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,02 - 4,10 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 1,85 - 1,97 (m, 1H), 1,53 - 1,77 (m, 3H), 1,32 - 1,43 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 0,55 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=435 [M+H]<sup>+</sup>. (1R,2R,4R)-изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,35 - 8,4 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,94 (td, 1H), 2,53 - 2,63 (m, 1H), 2,48 (qd, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,35 - 1,38 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,70 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=435 [M+H]<sup>+</sup>.

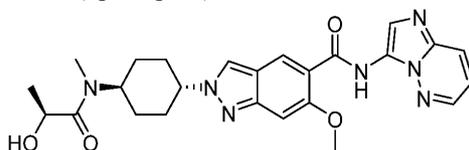
2-((1S,4r)-4-((S)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 94).

(S)-1-(((1r,4S)-4-(5-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетат.



К раствору соли HCl N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (IntV-3) (140 мг, 0,3 ммоль) и ТЕА (171 мкл, 1,2 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли (S)-1-хлор-1-оксопропан-2-илацетат (69 мг, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% TFA)) с получением (S)-1-(((1r,4S)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (52 мг, 32%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=534 [M+H]<sup>+</sup>.

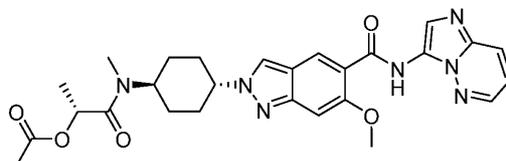
2-((1S,4r)-4-((S)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 94).



К раствору (S)-1-(((1r,4S)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (41 мг, 0,1 ммоль) в THF (1,5 мл)/вода (1,5 мл) добавляли LiOH (13 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Waters XSelect CSH Fluoro-Phenyl OBD, 5 мкм, 19×250 мм; градиент элюирования с помощью 30-45% MeCN в воде (0,1% FA) за 10 мин; 25 мл/мин) с получением смеси 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид и 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (85:15) (6 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества. Причина рацемизации на данной стадии неизвестна. MS ESI, масса/заряд = 492 [M+H]<sup>+</sup>. Дополнительное разделение и очистка требуемого продукта описаны в примере 95 ниже.

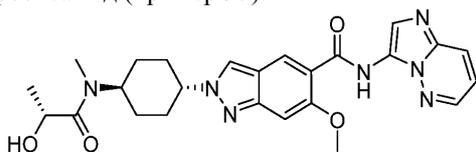
2-((1R,4r)-4-((R)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 95).

(R)-1-(((1r,4R)-4-(5-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетат.



К раствору неочищенной соли HCl N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-3) (130 мг, 0,3 ммоль) и ТЕА (159 мкл, 1,1 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли (R)-1-хлор-1-оксопропан-2-илацетат (64 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением (R)-1-(((1r,4R)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (92 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=534 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1R,4r)-4-((R)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 95).

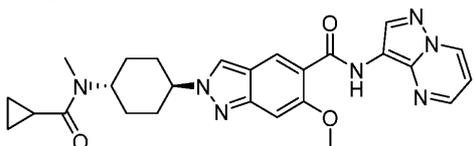


К раствору (R)-1-(((1r,4R)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (75 мг, 0,1 ммоль) в THF (2,5 мл)/вода (2,5 мл) добавляли LiOH (24 мг, 1,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 мкм 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 11-44% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением смеси 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида и 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (85:15) (27 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. Причина рацемизации на данной стадии неизвестна. Данную смесь объединяли со смесью продуктов, полученной в примере 94, и разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% MTBE (0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH за 20 мин; 20,0 мл/мин) с получением 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (4 мг, 100% э.и.) и 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида (13 мг, 99,8% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ.

2-((1S,4r)-4-((S)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 94): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (4:5 смесь ротамеров) δ 11,05 (s, 1H), 8,56 - 8,67 (m, 3H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,18 - 7,30 (m, 2H), 4,94/4,76 (d, 1H) (ротамеры), 4,33 - 4,59/3,92 - 4,03 (m, 3H) (ротамеры), 4,12 (s, 3H), 2,91/2,77 (s, 3H) (ротамеры), 1,60 - 2,27 (m, 8H), 1,22/1,18 (d, 3H) (ротамеры). MS ESI, масса/заряд=492 [M+H]<sup>+</sup>.

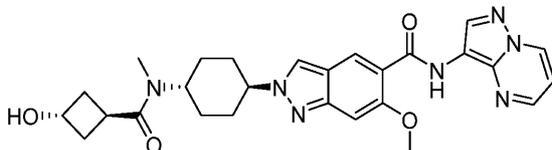
2-((1R,4r)-4-((R)-2-Гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 95): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (4:5 смесь ротамеров) δ 11,05 (s, 1H), 8,52 - 8,68 (m, 3H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 2H), 4,81 (br. s, 1H), 4,34 - 4,59/3,91 - 4,05 (m, 3H) (ротамеры), 4,12 (s, 3H), 2,91/2,77 (s, 3H) (ротамеры), 1,60 - 2,28 (m, 8H), 1,22/1,18 (d, 3H) (ротамеры). MS ESI, масса/заряд=492 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилциклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 96).



К раствору соли HCl 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Int V-4) (50 мг, 0,1 ммоль) и ТЕА (50 мкл, 0,4 ммоль) в DCM (2 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли циклопропанкарбонилхлорид (25 мг, 0,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем гасили с помощью MeOH (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилциклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (29 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (2:3 смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 2H), 8,48/8,47 (s, 1H) (ротамеры), 7,23/7,20 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 4,46 - 4,58 (m, 1H), 4,36 - 4,46/4,19 - 4,30 (m, 1H) (ротамеры), 4,06 (s, 3H), 3,04/2,77 (s, 3H) (ротамеры), 1,72 - 2,28 (m, 8H), 1,58 - 1,71 (m, 1H), 0,60 - 0,84 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=488 [M+H]<sup>+</sup>.

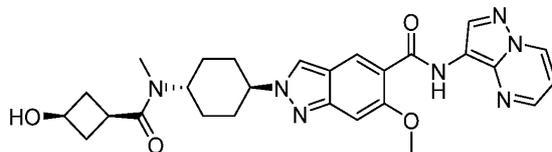
2-((1R,4r)-4-((1r,3R)-3-Гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 97).



К раствору (1r,3r)-3-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты (78 мг, 0,7 ммоль) и DIPEA

(253 мкл, 1,5 ммоль) в DMF (6 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли НАТУ (220 мг, 0,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин с последующим добавлением соли HCl 6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (Int V-4) (220 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 10-41% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением 2-((1*r*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-гидрокси-N-метилциклобутан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (182 мг, 73%, 100% э.и.) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (4:5 смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 2H), 8,48/8,47 (s, 1H) (ротамеры), 7,23/7,21 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 5,08/5,06 (d, 1H) (ротамеры), 4,44 - 4,54 (m, 1H), 4,36 - 4,44/3,54 - 3,64 (m, 1H) (ротамеры), 4,08 - 4,18 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,23 - 3,30/3,10 - 3,21 (m, 1H) (ротамеры), 2,75/2,74 (s, 3H) (ротамеры), 2,29 - 2,42 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), 1,96 - 2,14 (m, 4H), 1,6 - 1,94 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=518 [M+H]<sup>+</sup>.

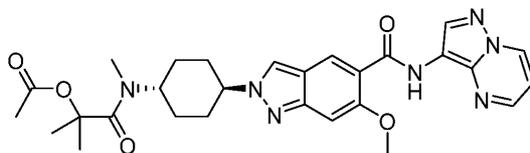
2-((1*r*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-Гидрокси-N-метилциклобутан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (пример 98).



К раствору (1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты (78 мг, 0,7 ммоль) и DIPEA (253 мкл, 1,5 ммоль) в DMF (6 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли НАТУ (220 мг, 0,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин с последующим добавлением соли HCl 6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (Int V-4) (220 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-80% MeCN в воде (0,1% FA)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 10-41% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением 2-((1*r*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-гидрокси-N-метилциклобутан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (178 мг, 71%, 100% э.и.) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 - 8,60 (m, 2H), 8,48/8,47 (s, 1H) (ротамеры), 7,22/7,20 (s, 1H) (ротамеры), 7,05 (dd, 1H), 5,02 - 5,09 (m, 1H), 4,43 - 4,55 (m, 1H), 4,34 - 4,43/3,67 - 3,79 (m, 1H) (ротамеры), 4,06 (s, 3H), 3,92 - 4,04 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 2H), 2,65 - 2,76/2,30 - 2,43 (m, 4H) (ротамеры), 2,15 - 2,26 (m, 2H), 1,59 - 2,14 (m, 8H). MS ESI, масса/заряд=518 [M+H]<sup>+</sup>.

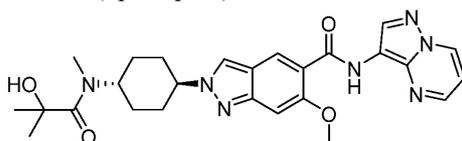
2-((1*r*,4*r*)-4-(2-Гидрокси-N,2-диметилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (пример 99).

1-(((1*r*,4*r*)-4-(6-Метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2*H*-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат.



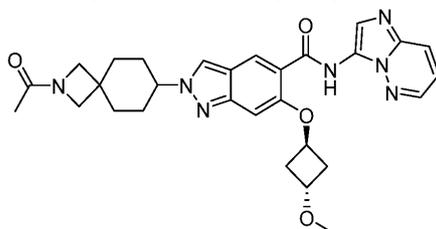
К раствору соли HCl 6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (Int V-4) (230 мг, 0,5 ммоль) и TEA (153 мг, 1,5 ммоль) в DCM (10 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (125 мг, 0,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем гасили с помощью MeOH (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали с помощью воды (25 мл) и затем с помощью PE/EtOAc (10:1) (44 мл) с получением 1-(((1*r*,4*r*)-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2*H*-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-илацетата (265 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки MS ESI, масса/заряд=548 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1*r*,4*r*)-4-(2-Гидрокси-*N*,2-диметилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (пример 99).



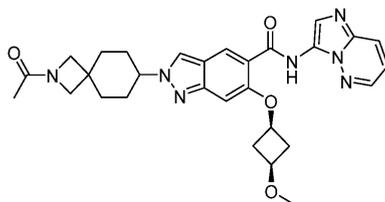
К суспензии 1-(((1*r*,4*r*)-4-(6-метокси-5-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-илкарбамоил)-2*H*-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-илацетата (250 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (10 мл)/вода (5 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaOH (55 мг, 1,4 ммоль) с последующим добавлением DCM (1 мл) с растворением нерастворимого твердого вещества. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в MeOH/DMF (2 мл/3 мл) и очищали с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® ВЕН OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 30-45% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH) за 7 мин; 60 мл/мин) с получением 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-гидрокси-*N*,2-диметилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (215 мг, 93%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (2:3 смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,43/5,32 (s, 1H) (ротамеры), 4,69 - 4,93/4,28 - 4,43 (m, 1H) (ротамеры), 4,43 - 4,58 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,16/2,71 (s, 3H) (ротамеры), 2,14 - 2,27 (m, 2H), 1,96 - 2,11 (m, 2H), 1,59 - 1,95 (m, 4H), 1,35 (s, 6H). MS ESI, масса/заряд=506 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(2-Ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутокси)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 100).



Смесь 2-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-гидрокси-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (Int V-5) (20 мг, 0,04 ммоль), (1*s*,3*s*)-3-метоксициклобутан-1-ола (45 мг, 0,4 ммоль), трифенилфосфина (23 мг, 0,1 ммоль) и DIAD (42 мкл, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в микроволновой печи при 140°C. Через 2 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно подвергали С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 50% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с последующей препаративной HPLC (XBridge Prep C18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1%NH<sub>4</sub>OH); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 22% В до 42% В за 7 мин; скорость потока: 60 мл/мин) с получением 2-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутокси)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (8 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (1:1 смесь ротамеров) δ 11,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,97/6,99 (s, 1H) (ротамеры), 5,14 - 5,27 (m, 1H), 4,42 - 4,56 (m, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,71-2,83 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 1,86-2,10 (m, 6H), 1,76/1,78 (s, 3H) (ротамеры), 1,59 - 1,74 (m, 2H). масса/заряд (ESI<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=544.

2-(2-Ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-((1*s*,3*s*)-3-метоксициклобутокси)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 101).



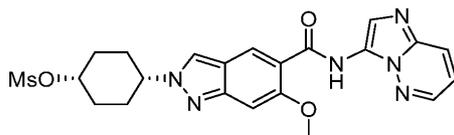
Смесь 2-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-гидрокси-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид (Int V-5) (20 мг, 0,04 ммоль), (1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутан-1-ола (18 мг, 0,2 ммоль), трифенилфосфина (46 мг, 0,2 ммоль) и DIAD (34 мкл, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в микроволновой печи при 140°C. Через 1 ч обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и непосредственно подвергали С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0% до 40% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с последующей препаративной HPLC (XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 28% В до 36% В за 8 мин; скорость потока: 60 мл/мин) и препаративной хиральной HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 мкм, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: MTBE (0,5% 2*n*. NH<sub>3</sub>-MeOH); подвижная фаза В:

EtOH; градиент: изократический режим с применением 30% В в течение 27 мин; скорость потока: 18 мл/мин) с получением 2-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-((1s,3s)-3-метоксициклобутокси)-2H-индазол-5-карбоксамид (10 мг, 42%, 100% э.и.) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) (1:1 смесь ротамеров)  $\delta$  11,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,08/7,09 (s, 1H) (ротамеры), 4,74 - 4,84 (m, 1H), 4,40 - 4,58 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,02 - 3,17 (m, 2H), 2,34 - 2,45 (m, 2H), 1,85-2,15 (m, 6H), 1,76/1,78 (s, 3H) (ротамеры), 1,62-1,74 (m, 2H). масса/заряд (ESI+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=544$ .

2-((1r,4r)-4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 102).

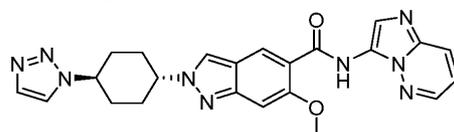
2-((1r,4r)-4-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 103).

(1s,4s)-4-(5-(Имидазо[1,2-б]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексилметансульфонат.

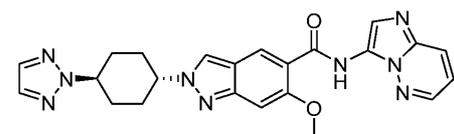


MsCl (288 мкл, 3,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 7) (300 мг, 0,7 ммоль) и ТЕА (617 мкл, 4,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C в течение периода 2 мин в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (25 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-10% MeOH в DCM) с получением (1s,4s)-4-(5-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексилметансульфоната (260 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,61 - 8,70 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,95 - 5,04 (m, 1H), 4,55 - 4,69 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,98 - 2,34 (m, 6H), 1,80 - 1,98 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

2-((1r,4r)-4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 102).



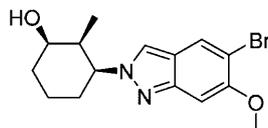
2-((1r,4r)-4-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (сравнительный пример 103).



К суспензии III-1,2,3-триазола (285 мг, 4,1 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (403 мг, 1,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (1s,4s)-4-(5-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексилметансульфонат (200 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% муравьиная кислота)) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® ВЕН OBD C18, 5 мкм, 30 $\times$ 150 мм; градиент элюирования с помощью 27-47% MeCN в воде (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) за 7 мин, затем 47-95% в течение еще 3 мин; 60 мл/мин) с получением 2-((1r,4r)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (11 мг, 6%) и 2-((1r,4r)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (26 мг, 14%), обоих в виде желтых твердых веществ. 2-((1r,4r)-4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,62 - 8,67 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,62 - 4,79 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,26 - 2,38 (m, 4H), 2,05 - 2,26 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=458  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 2-((1r,4r)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,63 - 4,78 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,26 - 2,37 (m, 4H), 2,02 - 2,26 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=458  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

rel-2-((1S,2S,3R)-3-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 104) и изомер 2 (сравнительный пример 105).

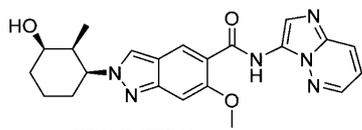
rac-(1R,2S,3S)-3-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол.



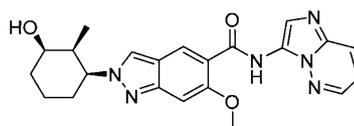
и энантиомер

5-Бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (75 мг, 0,29 ммоль) добавляли к гидрохлориду rac-(1R,2S,3S)-3-амино-2-метилциклогексан-1-ола (45 мг, 0,27 ммоль) (полученному в соответствии со способом Cao, Hai Thuong et al., Synthesis 2011, 20, 3297-3300) и TEA (121 мкл, 0,87 ммоль) в i-PrOH (5 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., затем к реакционной смеси добавляли три-н-бутилфосфин (213 мкл, 0,87 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (с помощью 0,1% FA)) с последующей препаративной HPLC (колонка XBridge Prep OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования: 33-53% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением rac-(1R,2S,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (130 мг, 100%, чистота 73 вес.%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,56 (q, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (dt, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 3H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 0,80 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=339/341 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1S,2S,3R)-3-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 104) и изомер 2 (сравнительный пример 105).



или энантиомер  
ИЗОМЕР 1



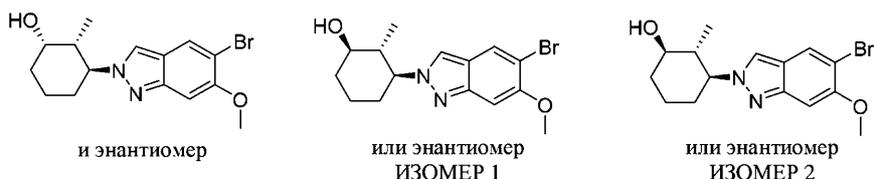
или энантиомер  
ИЗОМЕР 2

Раствор Pd(OAc)<sub>2</sub> (9,2 мг, 0,04 ммоль), 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (33,8 мг, 0,08 ммоль), TEA (286 мкл, 2,05 ммоль), rac-(1R,2S,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (120 мг, 0,21 ммоль) и имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (83 мг, 0,62 ммоль) в MeCN (8 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% ацетонитрила в воде (0,1% FA)) и затем с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® VEN OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования: 16-46% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением rel-2-((1S,2S,3R)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида. Данный материал дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IA, 2×25 см, 5 мкм; изократическое элюирование с применением 50% MTBE (0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH (1:1); 20 мл/мин) с получением rel-2-((1S,2S,3R)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 (10 мг, 11%, 98,7% э.и.), и rel-2-((1S,2S,3R)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 2 (11 мг, 13%, 95,7% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР и MS, полученные для обоих продуктов, были идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,69 - 8,52 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,99 - 4,73 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,91 - 3,73 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,23 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 2H), 1,55 (d, 1H), 1,45 (q, 2H), 0,52 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1S,2R,3S)-3-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 106) и изомер 2 (сравнительный пример 107).

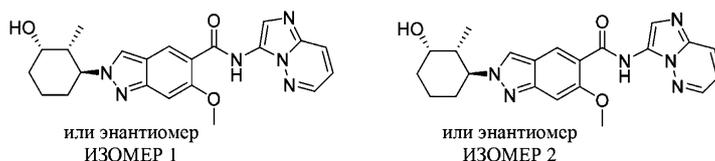
rel-2-((1S,2R,3R)-3-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 108) и изомер 2 (сравнительный пример 109).

rac-(1S,2R,3S)-3-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол и rel-(1R,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол - изомер 1 и изомер 2.



5-Бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (180 мг, 0,69 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида гас-(1R,2R,3S)-3-амино-2-метилциклогексан-1-ола и гидрохлорида гас-(1S,2R,3S)-3-амино-2-метилциклогексан-1-ола (89 мг, 0,69 ммоль) (полученных в соответствии со способом Cao, Hai Thuong et al., Synthesis 2011, 20, 3297-3300) и ТЕА (289 мкл, 2,08 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., затем добавляли три-*n*-бутилфосфин (512 мкл, 0,87 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 100% MeCN в воде (с помощью 0,1% FA)) и затем с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования: 43-73% MeOH в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением смеси гас-(1S,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола и гас-(1R,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола. Данный материал дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IC, 2×25 см, 5 мкм; изократический режим с применением MeOH 15% в гексане (0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH); 20 мл/мин) с получением гас-(1S,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (35 мг, 15%), *rel*-(1R,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола - изомера 1 (27 мг, 11%, 98% э.и.), и *rel*-(1R,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола - изомера 2 (20 мг, 9%, 99% э.и.), при этом все получали в виде бледно-желтых твердых веществ. гас-(1S,2R,3S)-3-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (dt, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,33 (td, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 3H), 2,45 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,64 (m, 1H), 0,70 (dt, 3H). MS ESI, масса/заряд=339/341 [M+H]<sup>+</sup>. *rel*-(1R,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол - изомер 1 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 4H), 3,47 - 3,31 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H), 1,96 (q, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 0,82 (dd, 3H). MS ESI, масса/заряд=339/341 [M+H]<sup>+</sup>. *rel*-(1R,2R,3S)-3-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ол - изомер 2 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 4H), 3,40 (s, 1H), 2,10 (tt, 3H), 1,96 (t, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,50 (d, 2H), 0,81 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=339/341 [M+H]<sup>+</sup>.

*rel*-2-((1S,2R,3S)-3-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 106) и изомер 2 (сравнительный пример 107).



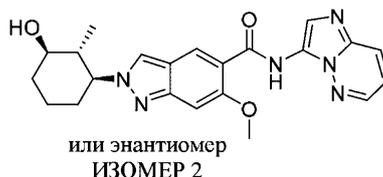
Раствор Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,6 мг, 11 мкмоль), 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (9,0 мг, 0,02 ммоль), ТЕА (76 мкл, 2,05 ммоль), гас-(1S,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола (32 мг, 0,05 ммоль) и имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-амин (22 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (6 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% ацетонитрила в воде (0,1% FA)) с получением гас-2-((1S,2R,3S)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид. Данный материал дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IA, 2×25 см, 5 мкм; изократическое элюирование с применением 50% MTBE (0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в EtOH (1:1); 18 мл/мин) с получением *rel*-2-((1S,2R,3S)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (3 мг, 14%, 99,7% э.и.), и *rel*-2-((1S,2R,3S)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (3,9 мг, 18%, 100% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 2H), 0,57 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,42 (td, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 2,15 (t, 1H), 1,96 (dd, 2H), 1,82 (dd, 2H), 1,56 (q, 2H), 0,57 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1S,2R,3R)-3-Гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 108).



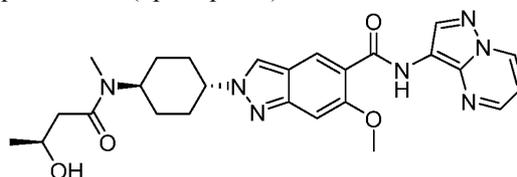
Раствор Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,9 мг, 8,55 мкмоль), 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (7,1 мг, 0,02 ммоль), TEA (60 мкл, 0,43 ммоль), rel-(1R,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола-изомера 1 (25 мг, 0,04 ммоль), и имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (17,2 мг, 0,13 ммоль) в MeCN (8 мл) перемешивали в атмосфере монооксида углерода при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 мм×150 мм, 5 мкм; градиент элюирования: 12-45% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением rel-2-((1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (2,9 мг, 16%), в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 4H), 3,28 - 3,14 (m, 1H), 2,08 - 1,86 (m, 4H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 2H), 0,63 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 2 (сравнительный пример 109).



Раствор Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,3 мг, 5,81 мкмоль), 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (4,8 мг, 0,01 ммоль), TEA (41 мкл, 0,29 ммоль), rel-(1R,2R,3S)-3-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-2-метилциклогексан-1-ола-изомера 2 (17 мг, 0,03 ммоль), и имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (11,7 мг, 0,09 ммоль) в MeCN (6 мл) перемешивали в атмосфере CO при 15 атм. и 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH) и затем с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge® OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования: 15-45% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением rel-2-((1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метилциклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (5,3 мг, 43%), в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,20-4,08 (m, 4H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 4H), 1,80 (d, 1H), 1,56 - 1,29 (m, 2H), 0,63 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=421 [M+H]<sup>+</sup>.

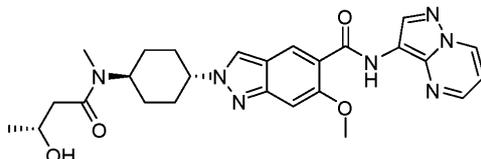
2-((1S,4r)-4-((S)-3-Гидрокси-N-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 110).



НАТУ (89 мг, 0,23 ммоль) добавляли к DIPEA (103 мкл, 0,59 ммоль), (S)-3-гидроксибутановой кислоте (20,4 мг, 0,20 ммоль) и гидрохлориду 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-4) (70 мг, 0,13 ммоль) в DMF (6 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Неочищенный продукт очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH) и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования: 9-42% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением 2-((1S,4r)-4-((S)-3-гидрокси-N-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (37 мг, 55,7%), в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь ротамеров) δ 10,34 (s, 1H), 9,09 - 9,01 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,56 - 4,37 (m, 1,5H), 4,04 (s, 4H),

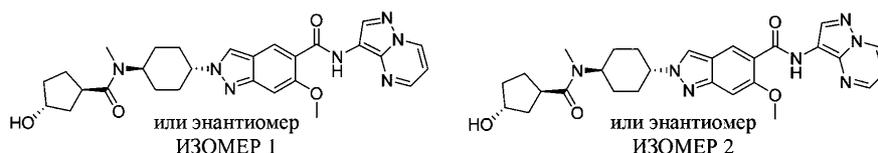
3,92 - 3,81 (m, 0,5H) 2,79 (d, 3H), 2,46 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 1,95 (m, 4H), 1,92 - 1,56 (m, 4H), 1,18 - 1,02 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=506 [M+H]<sup>+</sup>

2-((1R,4r)-4-((R)-3-Гидрокси-N-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 111).



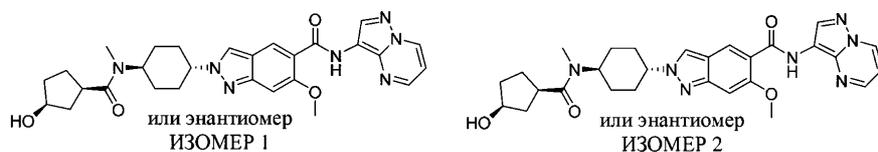
НАТУ (96 мг, 0,25 ммоль) добавляли к DIPEA (110 мкл, 0,63 ммоль), (R)-3-гидроксибутановой кислоте (21,8 мг, 0,21 ммоль) и гидрохлориду 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-4) (70 мг, 0,14 ммоль) в DMF (6 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Неочищенный продукт очищали непосредственно с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH) и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования: 9-42% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением 2-((1R,4r)-4-((R)-3-гидрокси-N-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (53 мг, 74,5%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,56 - 4,41 (m, 1,5H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 3,96 - 3,86 (m, 0,5H), 2,81 (d, 3H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 2,25 - 1,96 (m, 4H), 1,93 - 1,60 (m, 4H), 1,16 - 1,07 (m, 3H). MS ESI, масса/заряд=506 [M+H]<sup>+</sup>

rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3R)-3-Гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 112) и изомер 2 (пример 113).



НАТУ (163 мг, 0,43 ммоль) добавляли к DIEA (188 мкл, 1,08 ммоль), гас-(1R,3R)-3-гидроксициклопентан-1-карбоновой кислоте (46,5 мг, 0,36 ммоль) и гидрохлориду 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-4) (150 мг, 0,33 ммоль) в DMF (6 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 100% MeCN в воде). Данный материал дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiralpak® IF, 2×25 см, 5 мкм; изократическое элюирование с применением МТВЕ 40% (0,5% 2n. NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH 60% за 22 мин; 18 мл/мин) с получением rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3R)-3-гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (45 мг, 26%), и rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3R)-3-гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (44 мг, 25%), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 - 8,52 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1,5H), 4,19 (dq, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (q, 0,5H), 3,30 (m, 0,5H), 3,22 (m, 0,5H), 2,82 (d, 3H), 2,16 (d, 3H), 2,08 - 1,87 (m, 3H), 1,87-1,6 (m, 7H).1,51 (m,ш). MS ESI, масса/заряд=532 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь ротамеров) δ 10,35 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 - 8,52 (m, 2H), 8,52 - 8,43 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,55 (m, 1,5H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (d, 0,5H) 3,31 (d, 0,5H) 3,21 (d, 0,5H), 2,82 (d, 3H), 2,16 (d, 3H), 2,11 - 1,88 (m, 3H), 1,89 - 1,61 (m, 7H), 1,5 (m, 1H). MS ESI, масса/заряд=532 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3S)-3-Гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (пример 114) и изомер 2 (пример 115).

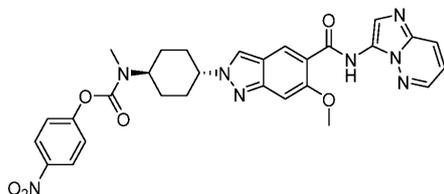


НАТУ (163 мг, 0,43 ммоль) добавляли к DIPEA (188 мкл, 1,08 ммоль), гас-(1R,3S)-3-гидроксициклопентан-1-карбоновой кислоте (46,5 мг, 0,36 ммоль) и гидрохлориду 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-4)

(150 мг, 0,33 ммоль) в DMF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)). Данный материал дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной HPLC (Chiral Art Cellulose SB, 2×25 см, 5 мкм; изократическое элюирование с применением MTBE 70% (0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH)/30% (DCM-MeOH, 1:1); 20 мл/мин) с получением rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3S)-3-гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (22 мг, 12%), и rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3S)-3-гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (18 мг, 10%), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 2H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,55 (m, 1,5H), 4,06 (s, 4H), 3,97 (m, 0,5H), 3,21 - 3,01 (m, 1H), 2,82 (d, 3H), 2,31-2,10 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,64 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=532 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь ротамеров) δ 10,36 (s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 2H), 8,48 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,52 (m, 1,5H), 4,06 (s, 4H), 3,91 (t, 0,5H), 3,00 (t, 1H), 2,82 (d, 3H), 2,18 (q, 3H), 2,09 - 1,88 (m, 3H), 1,87 (m, 4H), 1,61 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=532 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1S,4r)-4-((S)-3-Гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 116) и 2-((1R,4r)-4-((R)-3-гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 117).

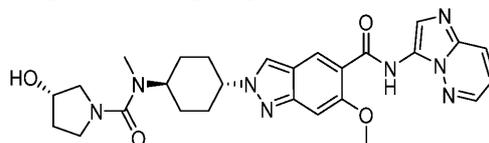
4-Нитрофенил-((1r,4r)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамат.



4-Нитрофенилкарбоноклоридат (177 мг, 0,88 ммоль) добавляли к гидрохлориду N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Int V-3) (200 мг, 0,44 ммоль), ТЕА (245 мкл, 1,75 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, затем добавляли воду (30 мл) и MeOH (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью воды (25 мл) и высушивали под вакуумом с получением

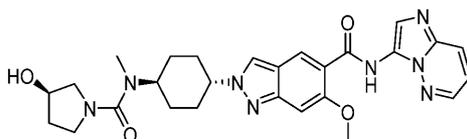
4-нитрофенил-((1r,4r)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (260 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь ротамеров) δ 11,05 (s, 1H), 8,67 - 8,60 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 4,61 - 4,45 (m, 1H), 4,25 - 3,99 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,01 и 2,91 (s, 3H), 2,32 - 2,20 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 4H). MS ESI, масса/заряд=585 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1S,4r)-4-((S)-3-Гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 116).



(S)-Пирролидин-3-ол (26,6 мг, 0,30 ммоль) добавляли к 4-нитрофенил-((1r,4r)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамату (110 мг, 0,15 ммоль), ТЕА (106 мкл, 0,76 ммоль) в DMF (3 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. затем очищали с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 10-43% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин) с получением 2-((1S,4r)-4-((S)-3-гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (35 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,77 - 3,62 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 4H), 1,77-1,66 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=533 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((1R,4r)-4-((R)-3-Гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (пример 117).

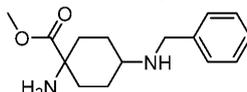


(R)-Пирролидин-3-ол (9,66 мг, 0,11 ммоль) добавляли к 4-нитрофенил-((1r,4r)-4-(5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илкарбамоил)-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамату (40 мг, 0,06 ммоль), ТЕА (39 мкл, 0,28 ммоль) в DMF (3 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч.

Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. затем очищали с помощью препаративной HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 5 мкм, 30×150 мм; градиент элюирования с помощью 10-43% MeCN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); 60 мл/мин), с получением 2-((1R,4r)-4-((R)-3-гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид (20 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,77 - 3,61 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 4H), 1,77-1,62 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=533 [M+H]<sup>+</sup>.

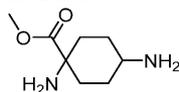
6-Метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 118) и изомер 2 (сравнительный пример 119).

Метил-1-амино-4-(бензиламино)циклогексан-1-карбоксилат.



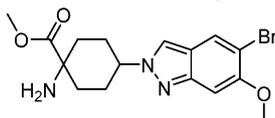
К раствору метил-1-амино-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (1,5 г, 8,8 ммоль) и фенилметанамина (1,1 г, 10,5 ммоль) в MeOH (28 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0°C добавляли цианоборгидрид натрия (826 мг, 13,1 ммоль) в течение 3 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (2% NH<sub>4</sub>OH)) с получением метил-1-амино-4-(бензиламино)циклогексан-1-карбоксилата (1,4 г, 61%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (1:2 смесь изомеров) δ 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 3,70/3,67 (s, 2H) (изомеры), 3,61/3,59 (s, 3H) (изомеры), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,41 (m, 5H), 1,28 - 0,99 (m, 1H). MS ESI, масса/заряд=263 [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-1,4-диаминоциклогексан-1-карбоксилат.



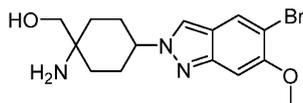
К раствору метил-1-амино-4-(бензиламино)циклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1,1 ммоль) в MeOH (16 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (20 вес.%) (60 мг, 0,4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 25°C в атмосфере водорода при 1 атм. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на целите промывали с помощью MeOH (100 мл). Объединенный раствор MeOH концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1,4-диаминоциклогексан-1-карбоксилата (120 мг, 61%) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=173 [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-1-амино-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксилат.



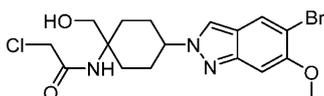
5-Бром-4-метокси-2-нитробензальдегид (1,3 г, 4,9 ммоль) добавляли к раствору метил-1,4-диаминоциклогексан-1-карбоксилата (890 мг, 5,2 ммоль) и ТЕА (2 мл, 14,8 ммоль) в i-PrOH (32 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением три-n-бутилфосфина (3,6 мл, 14,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением метил-1-амино-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксилата (650 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=382/384 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>.

(1-Амино-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)метанол.



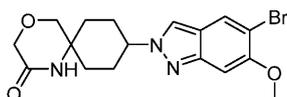
К раствору метил-1-амино-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксилата (630 мг, 1,7 ммоль) в THF (30 мл) был алюмогидрид лития (94 мг, 2,5 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в суспензию Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O в THF (50 мл) и затем фильтровали через целит. Осадок на целите промывали с помощью THF (500 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1-амино-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)метанола (440 мг, 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки. MS ESI, масса/заряд=354/356 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>.

N-(4-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-(гидроксиметил)циклогексил)-2-хлорацетамид.



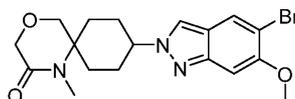
2-Хлорацетилхлорид (140 мг, 1,3 ммоль) добавляли по каплям в течение 2 мин к смеси (1-амино-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)метанола (400 мг, 1,1 ммоль) в DCM (4,5 мл) и водн. NaOH (2н.) (4,5 мл, 2,3 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением N-(4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-(гидроксиметил)циклогексил)-2-хлорацетамида (120 мг, 25%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=430/432 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>.

9-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-2-он.



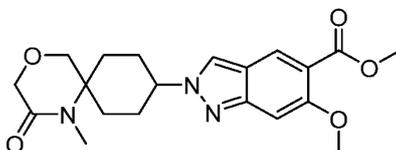
трет-Бутоксид калия (177 мг, 1,6 ммоль) добавляли порциями в течение 2 мин. к раствору N-(4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-(гидроксиметил)циклогексил)-2-хлорацетамида (170 мг, 0,4 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в водн. насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 9-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-2-она (105 мг, 68%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=394/396 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>.

9-(5-Бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метил-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-2-он.



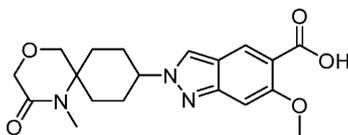
Гидрид натрия (60 вес.%) (14 мг, 0,4 ммоль) добавляли порциями в течение 2 мин. к раствору 9-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-2-она (95 мг, 0,2 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин с последующим добавлением йодметана (103 мг, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% FA)) с получением 9-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метил-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-2-она (85 мг, 86%) в виде бесцветного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=408/410 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат.



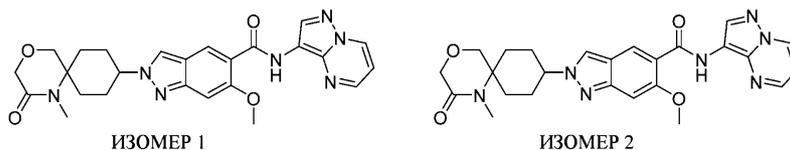
Смесь 9-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метил-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-2-она (85 мг, 0,2 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 мг, 0,02 ммоль) и ТЕА (290 мкл, 2,1 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревали при 100°C в течение 15 ч. в запечатанном сосуде в атмосфере СО при 15 атм. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением метил-6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (75 мг, 93%) в виде красного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=388 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота.



Гидроксид лития (20 мг, 0,8 ммоль) добавляли к раствору метил-6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (65 мг, 0,2 ммоль) в THF (3 мл)/вода (3 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 6 с помощью 2н. HCl. Смесь очищали непосредственно с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=374 [M+H]<sup>+</sup>.

6-Метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 118) и изомер 2 (сравнительный пример 119).

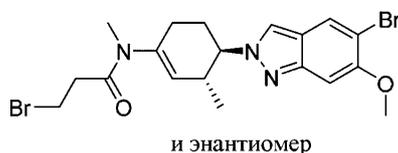


Соль HCl пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (23 мг, 0,1 ммоль) добавляли к раствору 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (45 мг, 0,1 ммоль), HATU (55 мг, 0,1 ммоль) и DIPEA (63 мкл, 0,4 ммоль) в DMF (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью С18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с получением смеси изомеров 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Данную смесь разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% МТВЕ (0,5% 2н. NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH; в течение 24 мин, 20 мл/мин) с получением в виде элюируемого первым изомера 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (19 мг, 32%, 100% э.и.), и в виде элюируемого вторым изомера 6-метокси-2-(1-метил-2-оксо-4-окса-1-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (3 мг, 5%, 99,5% э.и.), обоих в виде бесцветных твердых веществ. Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,41 - 2,34 (m, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 4H), 1,63 - 1,55 (m, 2H). MS ESI, масса/заряд=490 [M+H]<sup>+</sup>. Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,20 - 1,94 (m, 6H), 1,81 (br. d, 2H). MS ESI, масса/заряд=490 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-(5R,7R,8R)-1,7-Диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 120) и изомер 2 (сравнительный пример 121).

rel-2-(5S,7R,8R)-1,7-Диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 122) и изомер 2 (сравнительный пример 123).

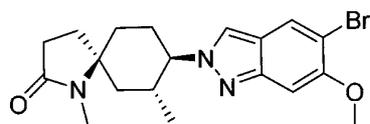
rac-3-Бром-N-(3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)-3-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-N-метилпропанамид.



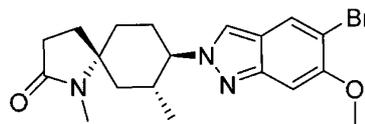
и энантиомер

Метанамин в THF (2 M) (34,1 мл, 68,2 ммоль) добавляли в течение 5 мин. к раствору гас-(3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она (синтезированного, как описано в синтезе Int V-1) (2,3 г, 6,8 ммоль) в толуоле (100 мл) при -78°C в запечатанном сосуде. Полученный раствор нагревали до к.т. и нагревали при 110°C в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (100 мл) и охлаждали до 0°C. Бикарбонат натрия (859 мг, 10,2 ммоль) и 3-бромпропаноилхлорид (1,2 г, 6,8 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщенного NH<sub>4</sub>Cl (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл×2). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с применением 0-60% EtOAc в PE с получением гас-3-бром-N-((3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-ен-1-ил)-N-метилпропанамида (850 мг, 26%) в виде красного твердого вещества. MS ESI, масса/заряд=484/486/485 (1:2:1) [M+H]<sup>+</sup>.

гас-(5R,7R,8R)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-он и гас-(5S,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-он.



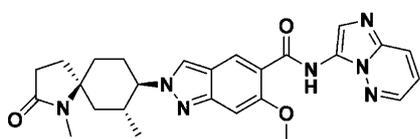
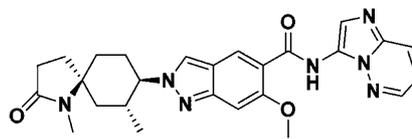
и энантиомер



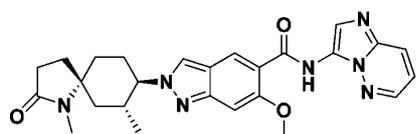
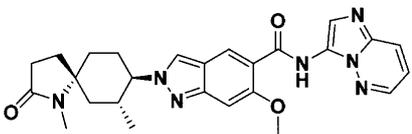
и энантиомер

К раствору гас-3-бром-N-((3R,4R)-4-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-метилциклогексан-1-ен-1-ил)-N-метилпропанамида (450 мг, 0,9 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли по каплям раствор трибутилстаннана (810 мг, 2,8 ммоль) и AIBN (76 мг, 0,5 ммоль) в MeCN (1 мл) и толуоле (15 мл) в течение 20 мин. Полученный раствор нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% MeCN в воде (0,05% FA)) с последующей препаративной HPLC (XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>4</sub>OH); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 34% В до 44% В за 10 мин, затем изократический режим при 44% В в течение 10 мин; скорость потока: 60 мл/мин) с получением в виде элюируемой первой смеси гас-(5R,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (26 мг, 7%) и в виде элюируемой второй смеси гас-(5S,7R,8R)-8-(5-бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (26 мг, 7%), обеих в виде бледно-желтых твердых веществ, гас-(5R,7R,8R)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-он: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (td, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,48 - 2,23 (m, 4H), 2,15 - 2,03 (m, 3H), 1,88 (td, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 3H), 0,67 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=406/408 [M+H]<sup>+</sup>. гас-(5S,7R,8R)-8-(5-Бром-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-он. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,00 - 3,84 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,26 - 2,04 (m, 3H), 1,96-1,71 (m, 3H), 1,49 (dd, 1H), 0,71 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=406/408 [M+H]<sup>+</sup>.

rel-2-((5R,7R,8R)-1,7-Диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 120) и изомер 2 (сравнительный пример 121).

или энантиомер  
ИЗОМЕР 1или энантиомер  
ИЗОМЕР 2

rel-2-((5S,7R,8R)-1,7-Диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид - изомер 1 (сравнительный пример 122) и изомер 2 (сравнительный пример 123).

или энантиомер  
ИЗОМЕР 1или энантиомер  
ИЗОМЕР 2

Суспензию *rac*-(5*R*,7*R*,8*R*)-8-(5-бром-6-метокси-2*H*-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (26 мг, 0,1 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (29 мг, 0,1 ммоль), 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (26 мг, 0,1 ммоль) и TEA (89 мкл, 0,6 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали в запечатанном сосуде при 100°C в течение 15 ч. в атмосфере CO при 15 атм. После охлаждения до к.т. добавляли дополнительное количество Pd(OAc)<sub>2</sub> (29 мг, 0,1 ммоль), 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (26 мг, 0,1 ммоль) и TEA (89 мкл, 0,6 ммоль) в указанную выше реакционную смесь. Полученную суспензию нагревали снова при 100°C в запечатанном сосуде в атмосфере CO при 15 атм. в течение дополнительных 15 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% ацетонитрила в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с последующей препаративной хиральной HPLC (Chiralpak® IA, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% MTBE (0,5% 2 М NH<sub>3</sub>-MeOH) в MeOH/DCM (1/1) в течение 10 мин; 20 мл/мин) с получением *rel*-2-((5*R*,7*R*,*SR*)-1,7-диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (5 мг, 16%; 97,2% э.и.), и *rel*-2-((5*R*,7*R*,8*R*)-1,7-диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (4 мг, 13%; 99,5% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомеры 1 и 2 являются энантиомерами по отношению друг к другу, LCMS/<sup>1</sup>H ЯМР, полученные для обоих изомеров, идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,41 - 2,26 (m, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,09 - 1,89 (m, 4H), 1,71 (t, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 0,59 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=488 [M+H]<sup>+</sup>.

*rac*-(5*S*,7*R*,8*R*)-8-(5-Бром-6-метокси-2*H*-индазол-2-ил)-1,7-диметил-1-азаспиро[4.5]декан-2-он (26 мг, 0,1 ммоль) подвергали реакционным условиям, описанным выше. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии (с элюированием с применением 0-100% ацетонитрила в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH)) с последующей препаративной хиральной HPLC (YMC Chiral ART Cellulose-SB, 5 мкм, 20 мм×250 мм; изократический режим с применением 50% MTBE (0,5% 2 М NH<sub>3</sub>-MeOH) и этанола в течение 18 мин; 20 мл/мин) с получением *rel*-2-((5*S*,1*R*,8*R*)-1,7-диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомера 1 (4 мг, 13%, 99,9% э.и.), и *rel*-2-((5*S*,1*R*,8*R*)-1,7-диметил-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-*N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид - изомера 2 (4 мг, 13%, 98,6% э.и.), обоих в виде желтых твердых веществ. Изомеры 1 и 2 являются энантиомерами по отношению друг к другу, LCMS/<sup>1</sup>H ЯМР, полученные для обоих изомеров, идентичны. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,26 (dt, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,75 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,36 (m, 1H), 2,27 (t, 2H), 2,16 - 1,92 (m, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 3H), 1,53 (t, 1H), 0,62 (d, 3H). MS ESI, масса/заряд=488 [M+H]<sup>+</sup>.

Эффективность соединений, представляющих собой ингибиторы IRAK4, в ферментном анализе IRAK4.

Ингибирующую активность соединений в отношении IRAK4 определяли в ферментном анализе с применением считывания данных масс-спектрометрии. Десятиточечные кривые зависимости "концентрация соединения-ответ" с полулогарифмической кривой при максимальной концентрации 1 мкМ или 10 мкМ получали из 10 мМ маточных растворов соединения, солюбилизованного в DMSO с применением Echo 655 (Labcyte Inc), и добавляли в 384-луночные планшеты для анализа (Greiner № 781280). В планшеты для анализа добавляли 10 мкл человеческого рекомбинантного белка IRAK4 (Life Technologies № PV4002), разбавленного до конечной концентрации 0,2 нМ в буфере для анализа (50 мМ Трис-НСl pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глутатион, 0,01% BSA, 3 мМ АТР). Фермент инкубировали с соединениями при комнатной температуре в течение 15 мин перед тем, как добавляли пептидный субстрат (KKARFSRFAGSSPSQSSMVAR, синтез на заказ от Innovagen, 10 мМ в DMSO) в каждую лунку до конечной концентрации 10 мкМ с применением Echo 655 (Labcyte Inc). Через два часа при комнатной температуре реакцию останавливали с помощью 90 мкл 0,4% муравьиной кислоты (Merck № 33015). Нефосфорилированный и фосфорилированный пептид измеряли с помощью LC-MS/MS на масс-спектрометре Waters TQ-S. Пики интегрировали с применением программного обеспечения TargetLynx и рассчитывали соотношения между фосфорилированными и нефосфорилированными пептидами. Кривые аппроксимировали и определяли значения эффективности соединений в Genedata Screener 15 (Genedata AG). Представленные данные представляют собой геометрическое среднее значение по меньшей мере *n*=2, или обозначенные с помощью "\*" получены из одного эксперимента.

Клеточный анализ фосфорилирования IRAK4.

Активация IRAK4 посредством TLR или лигандов IL-1R приводит к аутофосфорилированию IRAK4, которое можно предотвратить в помощью ингибиторов киназы IRAK4. Эффект соединений, представляющих собой ингибиторы IRAK4, в отношении аутофосфорилирования IRAK4 оценивали в стимулированных IL-1β клетках Karpas-299 в виде измерения клеточной эффективности. Клетки Karpas-299 культивировали в RPMI 1640 (Gibco 61870-010), содержащей 10% FBS (Gibco № 10270). Клетки высеивали при 2×10<sup>4</sup> клеток на лунку в покрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты (Corning № 356663), в которые были добавлены соединения при различных концентрациях (10-точечная зависи-

мость ответа от дозы с полулогарифмической кривой при конечной максимальной концентрации 30 мкМ с применением Echo 655 (Labcyte Inc). Клетки центрифугировали (250 g, 4 мин), инкубировали при 37°C в течение 1 ч, затем стимулировали с помощью 22,7 нг/мл рекомбинантного IL-1 $\beta$  (R&D Systems, № 201-LB-025) при 37°C в течение 10 мин с последующей фиксацией в 4% параформальдегиде в течение 10 мин и пермеабиллизацией в ледяном 70% MeOH в течение 30 мин. Клетки промывали дважды с помощью фосфатно-буферного солевого раствора (PBS) в BlueWasher (BlueCatBio), затем блокировали с помощью PBS, содержащего 10% FBS, в течение 20 мин. Блокирующий раствор удаляли с применением BlueWasher и окрашивали клетки с помощью антитела к pIRAK4 (Thr345/Ser346) (CST, № 11927, 1:400) в блокирующем буфере с 0,05% Tween-20 в течение 1 ч, затем промывали дважды с помощью PBS, содержащего 0,05% Tween-20, в BlueWasher с последующим окрашиванием с помощью вторичного антитела к IgG кролика, конъюгированного с Alexa 647- (CST, № 4414, 1:2000) и Hoechst 33342 (Sigma, 1:2000) в блокирующем буфере с 0,05% Tween-20 в течение 30 мин. Наконец, клетки промывали дважды с помощью PBS, содержащего 0,05% Tween-20, и визуализировали в ImageXpress Micro (Molecular Devices) с помощью 10 $\times$  воздушного объектива с применением подходящих фильтров. Изображения анализировали в Columbus (PerkinElmer) и количественно определяли интенсивность флуоресценции на клетку от вторичного антитела. Количественно определенные данные анализировали в Genedata Screener 15 (Genedata AG). Результаты, полученные в данном анализе, представлены в табл. 1, и демонстрируют способность соединений по настоящему описанию ингибировать IRAK4 в клетках. Значения IC<sub>50</sub> представляют собой геометрическое среднее значение из по меньшей мере 2 экспериментов.

Таблица 1

Активность соединений в ферментном анализе ингибирования IRAK4 и клеточном анализе фосфорилирования IRAK4

Пример	Фермент IRAK4 IC <sub>50</sub> (нМ)	IRAK4 в клетках IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	Фермент IRAK4 IC <sub>50</sub> (нМ)	IRAK4 в клетках IC <sub>50</sub> (нМ)
<b>1</b>	0,1	5	<b>64</b>	<0,5	38
<b>2</b>	3,4	124	<b>65</b>	1,1	44
<b>3</b>	8,5	272	<b>66</b>	<0,5	23
<b>4</b>	<0,3*	17	<b>67</b>	4,3	144
<b>5</b>	0,5	31	<b>68</b>	1,6	53
<b>6</b>	0,7	44	<b>69</b>	0,5	22
<b>7</b>	6,0	111	<b>70</b>	0,4	9
<b>8</b>	2,8	58	<b>71</b>	1,9	30
<b>9</b>	1,6	57	<b>72</b>	0,4	7
<b>10</b>	1,2	19	<b>73</b>	3,2	57
<b>11</b>	>1010	>30000	<b>74</b>	2,7	79
<b>12</b>	1,0	33	<b>75</b>	0,3	12
<b>13</b>	6,5	816	<b>76</b>	2,3	-
<b>14</b>	17,7	171	<b>77</b>	0,7	14
<b>15</b>	0,5	91	<b>78</b>	2,5	52
<b>16</b>	0,6	77	<b>79</b>	1,0	21
<b>17</b>	1,0	50	<b>80</b>	1,5	28

## 048052

<b>18</b>	<0,6	19	<b>81</b>	5,1	82
<b>19</b>	1,0	47	<b>82</b>	2,4	27
<b>20</b>	0,7	35	<b>83</b>	2,1	34
<b>21</b>	0,7	36	<b>84</b>	0,4*	40
<b>22</b>	5,1	268	<b>85</b>	0,8	50
<b>23</b>	0,2	5	<b>86</b>	1,9	36
<b>24</b>	83,1	668	<b>87</b>	0,2	26
<b>25</b>	1,4	19	<b>88</b>	1,3	44
<b>26</b>	1,6	26	<b>89</b>	1,1	36
<b>27</b>	4,4	67	<b>90</b>	5,2	101
<b>28</b>	3,0	161	<b>91</b>	2,3	88
<b>29</b>	0,5	31	<b>92</b>	1,6	30
<b>30</b>	<0,3	46	<b>93</b>	0,4	8
<b>31</b>	0,8	71	<b>94</b>	0,3	10
<b>32</b>	10,6	257	<b>95</b>	0,2	7
<b>33</b>	1,0	45	<b>96</b>	0,5	15
<b>34</b>	2,0	31	<b>97</b>	0,7	15
<b>35</b>	7,2	115	<b>98</b>	0,6	20
<b>36</b>	3,8	56	<b>99</b>	1,2	35
<b>37</b>	0,3	6	<b>100</b>	<0,03	6
<b>38</b>	4,6	186	<b>101</b>	<0,4	31
<b>39</b>	10,0	160	<b>102</b>	0,7	19
<b>40</b>	6,3	158	<b>103</b>	0,6	17
<b>41</b>	14,3	331	<b>104</b>	1,1	25
<b>42</b>	1,4	89	<b>105</b>	6,5	96
<b>43</b>	1,8	101	<b>106</b>	0,6	15
<b>44</b>	0,8	42	<b>107</b>	0,9	24
<b>45</b>	1,2	70	<b>108</b>	0,4	16
<b>46</b>	0,6	56	<b>109</b>	0,6	15
<b>47</b>	0,5	64	<b>110</b>	0,9	16
<b>48</b>	0,7	17	<b>111</b>	0,9	27
<b>49</b>	6,1	46	<b>112</b>	0,7	21

50	3,4	84	113	0,7	23
51	2,8	46	114	0,7	16
52	5,5	96	115	0,8	20
53	3,5	49	116	0,3	13
54	0,6	25	117	0,3	22
55	0,7	51	118	13,9	199
56	1,2	79	119	0,5	16
57	0,8	60	120	0,3	13
58	0,9	16	121	3,4	68
59	1,3	40	122	0,7	18
60	0,8	21	123	3,0	76
61	24,2	238			
62	16,0	185			
63	46,8	338			

Эффект ингибиторов IRAK4 в отношении индуцированного IL-1 $\beta$  высвобождения цитокинов в клеточной линии моноцитов THP-1 человека.

Клетки THP-1 культивировали в RPMI 1640 (Gibco 72400-021), содержащей 10% FBS (Gibco 10270-106), 1 mM Na-пируват (Gibco 11360-070) и 100 ед./мл пенициллина-стрептомицина (Gibco 15140-122). Клетки высевали при  $5 \times 10^4$  клеток на лунку в 384-луночные сертифицированные планшеты Echo (Labcyte PPT-0200), в которые были добавлены соединения при различных концентрациях (10-точечная зависимость ответа от дозы с полулогарифмической кривой при конечной максимальной концентрации 10 мкМ). с применением Echo 655 (Labcyte Inc). Планшет инкубировали в течение 1 ч при 37°C, затем добавляли рекомбинантный IL-1 $\beta$  (R&D Systems 201-LB-025/CF) до конечной концентрации 1,8 нг/мл. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 18 ч. Планшеты центрифугировали при 250 $\times$ g в течение четырех минут, затем переносили 1,6 мкл клеточного супернатанта в белый 384-луночный планшет с малым объемом лунок (Greiner № 784075) с применением акустического разлива в Echo 655. Затем добавляли 200 нл акцепторных гранул (5 мг/мл) и биотинилированного антитела к IL-8 (500 нМ) с применением акустического разлива (гранулы и антитело были из набора для выявления PerkinElmer 18 AlphaLISA, AL224C). Планшет запечатывали, быстро центрифугировали, затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого добавляли 200 нл раствора донорных гранул (5 мг/мл), планшет запечатывали и быстро центрифугировали, затем инкубировали в течение 1 ч перед считыванием в планшет-ридере Envision с обеспечением определения концентрации ингибитора IRAK4, требуемой для получения 50% уменьшения количества IL-8, высвобожденного после стимуляции IL-1 $\beta$  в клетках THP1 (табл. 2). Количественно определенные данные анализировали в Genedata Screener 15 (Genedata AG). Представленные данные представляют собой геометрическое среднее значение по меньшей мере n=2, или обозначенные с помощью "\*" получены из одного эксперимента.

In vitro эффект ингибиторов IRAK4 в отношении индуцированного LPS и IL-1 $\beta$  высвобождения цитокинов в PBMC человека.

Для оценки эффекта и эффективности ингибиторов IRAK4 в отношении блокирования соответствующих заболеваний путей в первичных иммунных клетках человек авторы исследования стимулировали PBMC человека (моноклеарные клетки периферической крови) с помощью LPS (агониста TLR4) или IL-1 $\beta$  (лиганда IL-1R) и измеряли высвобождение провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$ . Вкратце, PBMC выделяли из крови человека, добровольно пожертвованной здоровыми индивидуумами, с применением градиента плотности LymphoPrep и высевали при плотности клеток 200000 клеток/лунка (для анализа LPS) или 300000 клеток/лунка (для анализа IL-1 $\beta$ ) в 96-луночные планшеты для культивирования. Клетки инкубировали в течение 1 ч. с серийными разведениями ингибитора IRAK4 или средой-носителем (DMSO) до стимулирования клеток с помощью 0,11 нг/мл LPS (полученного из E. coli) или 1 нг/мл рекомбинантного человеческого IL-1 $\beta$ . После 4 ч. стимулирования с помощью LPS или 20 ч. стимулирования с помощью IL-1 $\beta$  супернатант собирали и измеряли уровни провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-8 и IL-6 с применением мультиплексного анализа Mesoscale Discovery (MSD). Строили кривые зависимости ответа от дозы и рассчитывали значения IC<sub>50</sub> с аппроксимацией 4-параметрической кривой с применением GraphPad Prism 8 (см. табл. 3). Доказано, что ингибиторы IRAK4 в соответствии с настоящим описанием обладают высокой активностью в ингибировании высвобождения провоспалительных цитокинов и TNF- $\alpha$ .

In vivo эффект ингибирования IRAK4 в мышинной модели индуцированного LPS воспаления дыхательных путей.

TLR действуют как первый сенсор в отношении микробов и аллергенов в дыхательных путях и могут опосредовать быстрый воспалительный ответ. Применяли мышиную модель воздействия ингаляционного LPS для исследования эффекта ингибирования IRAK4 в отношении процессов острого управляемого TLR4 воспаления дыхательных путей.

Вкратце, самкам мышей C57Bl/6NCr1 возрастом 9 недель вводили дозу 5, 15 и 50 мг/кг тестового соединения (примера 89) или среду-носитель отдельно (5% DMSO, 95% SBE-B-CD (30% вес./об.) в воде) путем перорального введения. Через 0,5 ч животных подвергали воздействию на все тело аэрозоля 1 мг/мл LPS (E. coli 0111:B4 от Sigma L2630) в солевом растворе или солевого раствора отдельно в течение 0,5 ч при расходе сжатого воздуха 6 л/мин. После воздействия ящики вентилировали и животных возвращали в их клетки для содержания. Через 4 ч животных подвергали эвтаназии с помощью однократной внутрибрюшинной инъекции 0,3 мл пентобарбитала (100 мг/мл) и проводили ручное взятие бронхоальвеолярного лаважа (BAL) из всего легкого с применением 1 мл PBS. Собранную жидкость BAL (BALF) центрифугировали при 300×g в течение 10 мин при 4°C и собирали и хранили супернатант при -80°C. Измеряли уровни провоспалительных цитокинов в супернатанте BALF с применением мультиплексного анализа MSD, использовали 8 мышей на группу обработки, за исключением группы LPS/среда-носитель, где использовали 20 мышей. Уровни IL-6 и TNF-α в супернатанте BALF в разных группах обработки представлены на чертеже. Пример 89 обеспечивал снижение уровней IL-6 и TNF-α после воздействия ингаляционного LPS дозозависимым образом.

Таблица 2

Значения IC<sub>50</sub> для соединений согласно данному описанию против стимулируемого IL-1(3 высвобождения IL-8 в клетках hTHP1

Пример	hTHP1, стим. IL1β, результаты высвобождения IL8. IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	hTHP1, стим. IL1β, результаты высвобождения IL8. IC <sub>50</sub> (нМ)
5	16	33	30*
7	48	34	22*
8	50	37	3*
10	14*	38	31*
12	29	45	46
13	59	57	35
14	38	64	18
17	24	65	52
18	21	66	18
19	35*	67	91
20	31	68	84
21	17	69	15
23	7*	80	70*
25	23*	86	31
26	25*	89	31
29	20	91	49
30	14	92	28*
31	32	93	30*

\*n=1.

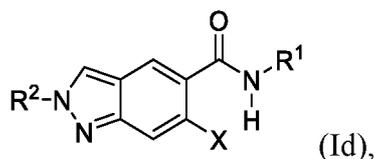
Таблица 3

Значения IC<sub>50</sub> (нМ) для соединений, представляющих собой ингибиторы IRAK4, в PBMC человека, стимулированных с применением LPS и IL-1β

Стимулирование	Считывание	Пример 89 (IC <sub>50</sub> , нМ)
IL-1β	IL-6	22
	IL-8	30
LPS	IL-6	32
	TNF-α	39

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

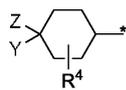
1. Соединение формулы (Id)



или его фармацевтически приемлемая соль,



где R<sup>1</sup> представляет собой



R<sup>2</sup> представляет собой

R<sup>4</sup> представляет собой H, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

Y представляет собой N(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup> или CONMe<sub>2</sub>;

Z представляет собой H;

X представляет собой OR<sup>7</sup> или NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

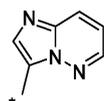
R<sup>5</sup> представляет собой H, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или необязательно замещенный 5- или 6-членный насыщенный N-гетероцикл, выбранный из пирролидина или пиперидина;

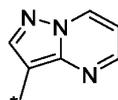
R<sup>7</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкильную группу или 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из O и N, выбранный из азетидина, оксетана, тетрагидрофурана, пирролидина, тетрагидропиранина и пиперидина;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, или вместе образуют необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из O и N;

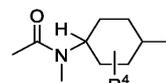
где необязательные заместители в R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>, если присутствуют, независимо выбраны из OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C(O)Me, amino, NHMe, NMe<sub>2</sub>, F или Cl.

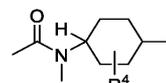


2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой



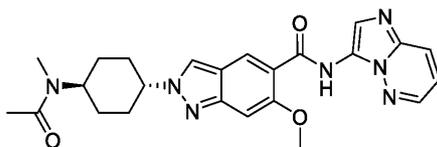
3. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой



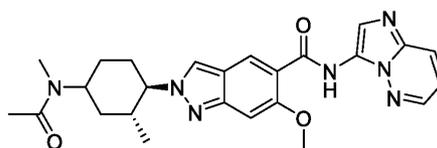
4. Соединение по любому из пп.1-3, где R<sup>2</sup> представляет собой , необязательно где R<sup>4</sup> представляет собой H.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R<sup>4</sup> представляет собой Me или Et.
6. Соединение по любому из пп.1-5, где Y представляет собой N(R<sup>5</sup>)COMe, предпочтительно N(Me)COMe, или N(Me)COR<sup>6</sup>.
7. Соединение по любому из пп.1-6, где X представляет собой OR<sup>7</sup>, необязательно где R<sup>7</sup> представляет собой Me.
8. Соединение по любому из пп.1-7, где R<sup>5</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.
9. Соединение по любому из пп.1-8, где R<sup>7</sup> представляет собой Me, Et, изопропил, н-пропил, циклопропил или циклобутил.
10. Соединение по любому из пп.1-9, где R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой Me.
11. Соединение формулы (Id) по п.1, выбранное из
- N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1s,4s)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1S,2S,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 или изомера 2;
- N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 или изомера 2;
- 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-2-((1R,2R,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 или изомера 2;
- 6-метокси-2-((1S,2S,4R\*)-2-метил-4-(N-метилацетамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 или изомера 2;
- 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилциклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1R,4r)-4-((1r,3R)-3-гидрокси-N-метилциклобутан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1R,4r)-4-((1s,3S)-3-гидрокси-N-метилциклобутан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1r,4r)-4-(2-гидрокси-N,2-диметилпропанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1S,4r)-4-((S)-3-гидрокси-N-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1R,4r)-4-((R)-3-гидрокси-N-метилбутанамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида;
- rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3R)-3-гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 или изомера 2;
- rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3S)-3-гидрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамидо)циклогексил)-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида - изомера 1 или изомера 2;
- 2-((1S,4r)-4-((S)-3-гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида;
- 2-((1R,4r)-4-((R)-3-гидрокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамида,
- или его фармацевтически приемлемая соль.

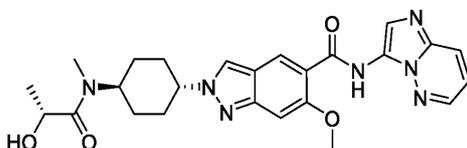
12. Соединение формулы (Id) по п.1, представляющее собой N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид



13. Соединение формулы (Id) по п.1, представляющее собой N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2-((1*R*,2*R*,4*R*<sup>\*</sup>)-2-метил-4-(N-метилацетидамо)циклогексил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид изомер 2



14. Соединение формулы (Id) по п.1, представляющее собой 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-гидрокси-N-метилпропанамидо)циклогексил)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид



15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (Id) по любому из пп.1-14 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Применение соединения формулы (Id) по любому из пп.1-14 в качестве лекарственного препарата.

17. Применение соединения формулы (Id) по любому из пп.1-14 в изготовлении лекарственного препарата.

18. Применение по п.16 или 17, где лекарственный препарат предназначен для лечения респираторных заболеваний, предпочтительно астмы и хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака, воспалительных заболеваний и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, предпочтительно системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миозита, синдрома Шегрена, системного склероза, подагры, эндометриоза, атопического дерматита и псориаза.

19. Применение по п.16 или 17, где лекарственный препарат предназначен для лечения гематологического злокачественного новообразования, выбранного из макроглобулинемии Вальденстрема (WM), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), первичной лимфомы центральной нервной системы (PCNSL), лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (SMZL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), видов лейкоза (хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)) и моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии (MGUS-IgM<sup>+</sup>).

20. Применение по п.16 или 17, где лекарственный препарат предназначен для лечения астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миозита, синдрома Шегрена, системного склероза, подагры, эндометриоза, атопического дерматита или псориаза.

21. Способ лечения заболеваний или состояний, при которых ингибирование IRAK4 является благоприятным, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14.

22. Способ лечения по п.21, где нуждающийся пациент является пациентом с респираторным заболеванием, предпочтительно астмой и хронической обструктивной болезнью легких (COPD), с раком, с воспалительным заболеванием или с аутовоспалительным/аутоиммунным заболеванием, предпочтительно системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, миозитом, синдромом Шегрена, системным склерозом, подагрой, эндометриозом, атопическим дерматитом и псориазом.

23. Способ лечения по п.21, где лечение предназначено для гематологического злокачественного новообразования, выбранного из макроглобулинемии Вальденстрема (WM), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), первичной лимфомы центральной нервной системы (PCNSL), лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (SMZL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), видов лейкоза (хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)) и моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии (MGUS-IgM<sup>+</sup>).

24. Способ лечения по п.21, где лечение предназначено для астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миозита, синдрома Шегрена, системного склероза, подагры, эндометриоза, атопического дерматита или псориаза.

