

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202191885** (13) **A2**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
2021.10.29(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)  
*A61K 31/428* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2015.01.12**(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ IRAK4**

(31) 158/CHE/2014; 3000/CHE/2014

(72) Изобретатель:

(32) 2014.01.13; 2014.06.20

Гуммади Венкатешвар Рао,  
Самадждар Сусанта (IN)

(33) IN

(62) 201891917; 2015.01.12

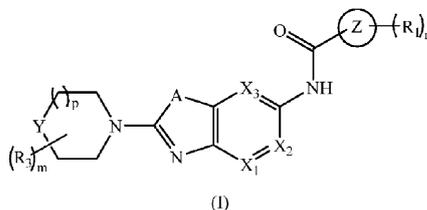
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

**ОРИДЖИН ДИСКАВЕРИ  
ТЕКНОЛОДЖИЗ ЛИМИТЕД (IN)**

(57) Изобретение относится к бициклическим гетероциклическим соединениям ингибиторам ферментов киназ формулы (I), которые являются терапевтически полезным в качестве ингибиторов киназы, в частности ингибиторов IRAK4



где A, Y, Z, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, m, n и p имеют значения, указанные в описании, и их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, которые могут быть использованы для лечения и профилактики заболеваний или расстройств, в частности их применению при заболеваниях или расстройствах, опосредованных киназным ферментом, в частности ферментом IRAK4. Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

**A2****202191885****202191885****A2**

**БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ  
ИНГИБИТОРОВ IRAK4**

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительными заявками Индии 158/CHE/2014, поданной 13 января, 2014, и 3000/CHE/2014, поданной 20 июня, 2014, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть использованы для лечения раковых и воспалительных заболеваний, которые связаны с киназой, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), и, более конкретно, к соединениям, которые модулируют функцию IRAK-4. Изобретение относится также к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению, и к способам применения указанных композиций для лечения заболеваний, связанных с IRAK-4.

**УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Киназа-4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IL-1) (IRAK-4), представляет собой фермент серин/треонин киназу, который играет важную роль в сигнальной трансдукции рецептора Toll/IL-1 (TIR). Различные ферменты IRAK являются ключевыми компонентами в путях сигнальной трансдукции, опосредованных рецептором интерлейкина-1 (IL-1R) и Toll-подобными рецепторами (TLR) (Janssens, S, et al. Mol. Cell. 11(2), 2003, 293-302). В семействе IRAK млекопитающих имеются четыре члена: IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M и IRAK-4. Эти белки характеризуются типичным N-концевым доменом смерти, который опосредует взаимодействие с адаптерными белками семейства MyD88 и расположенным в центре киназным доменом. Было показано, что белки IRAK, а также MyD88, играют роль в передаче сигналов, отличных от тех, которые происходят от рецепторов IL-1R, в том числе сигналов, вызванных активацией рецепторов IL-18 (Kanakaraj, et al. J. Exp. Med. 189(7), 1999, 1129-38) и рецепторов LPS (Yang, et al., J. Immunol. 163(2), 1999, 639-643). Из четырех членов семейства IRAK млекопитающих IRAK-4 считается «главным IRAK». В условиях

сверхэкспрессии все IRAK могут опосредовать активацию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и стресс-индуцируемые сигнальные каскады митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK). Однако, было показано, что только IRAK-1 и IRAK-4 обладают эффективной киназной активностью. В то время как активность киназы IRAK-1 может быть необходимой для ее функционирования в IL-1-индуцированной активации NF- $\kappa$ B (Kanakaraj et al, J. Exp. Med. 187(12), 1998, 2073-2079) и (Li, et al. Mol. Cell. Biol. 19(7), 1999, 4643-4652), для сигнальной трансдукции требуется киназная активность IRAK-4 [(Li S, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8), 2002, 5567-5572) и (Lye, E et al, J. Biol. Chem. 279(39); 2004, 40653-8)]. Учитывая центральную роль IRAK4 в Toll-подобной/IL-1R сигнализации и иммунологической защите, ингибиторы IRAK4 были включены в качестве ценных терапевтических средств при воспалительных заболеваниях, сепсисе и аутоиммунных заболеваниях (Wietek C, et al, Mol. Interv. 2: 2002, 212-215).

Мыши, лишенные IRAK-4, являются жизнеспособными и показывают полное отсутствие продукции воспалительных цитокинов в ответ на IL-1, IL-18 или LPS (Suzuki et al. Nature, 416(6882), 2002, 750-756). Аналогичным образом, у пациентов людей, не имеющих IRAK-4, сильно нарушена иммунная система, и они не реагируют на эти цитокины (Medvedev et al. J. Exp. Med., 198(4), 2003, 521-531, и Picard et al. Science 299(5615), 2003, 2076-2079). Нокаутные мыши, имеющие неактивную IRAK4, полностью резистентны к шоку, вызываемому липосахаридами и CpG (Kim TW, et al. J. Exp. Med 204(5), 2007, 1025 -36) и (Kawagoe T, et al. J. Exp. Med. 204(5): 2007, 1013-1024), и было показано, что активность киназы IRAK4 имеет важное значение для продукции цитокинов, активации MAPK и индукции регулируемых NF- $\kappa$ B генов в ответ на лиганды TLR (Koziczak-Holbro M, et al. J. Biol. Chem. 282(18): 2007; 13552-13560). Инактивация киназы IRAK4 (IRAK4 KI) у мышей приводит к резистентности в отношении EAE за счет уменьшения инфильтрации воспалительных клеток в ЦНС и сниженной продукции IL-17, опосредованной антиген специфическими CD4+ T-

клетками (Kirk A et al. *The Journal of Immunology*, 183(1), 2009, 568-577).

Исследование кристаллических структур показало, что IRAK-4 содержит характерные структурные особенности как серин/треонин, так и тирозин киназ, а также дополнительные новые характеристики, в том числе остаток уникального гена-привратника тирозина. Структурный анализ IRAK-4 показал глубинное сходство с семейством киназ; АТФ-связывающая щель помещена между двумя лопастными выростами. N-концевая лопасть состоит, главным образом, из скрученных пяти антипараллельных нитей бета-листа и одной альфа-спирали, и более крупная C-концевая лопасть, преимущественно, является альфа-спиральной. Тем не менее, структура обнаруживает несколько уникальных особенностей IRAK-4-киназы, в том числе дополнительную альфа-спираль из N-концевого расширения в N-концевой лопасти, более длинную петлю между спиралью альфа-D и альфа-E, и значительно сдвинутую спираль альфа G, а также прилегающие к ней петли. Сайт АТФ-связывания в IRAK-4 не имеет глубокого кармана сзади, но имеет характерный передний карман. Этот уникально сформированный связывающий карман дает прекрасную возможность для разработки ингибиторов IRAK-4.

Разработка ингибиторов киназ IRAK-4 дала несколько новых классов белковых связующих, которые включает тиазол и пиридин амиды (George M Buckley, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(11), 2008, 3211-3214), аминобензимидазолы (Powers JP, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(11), 2006, 2842-2845), имидазо[1,2-a]пиридины (Buckley G M, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18(12), 2008, 3656-3660) и (Buckley G M, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18(11), 2008, 3291-3295), имидазо[1,2-b]пиридазины и бензимидазол-индазолы (WO2008030579; WO2008030584). По-видимому, все они все еще находятся на ранней стадии доклинических исследований.

Несмотря на многие описания различных ингибиторов киназ, тем не менее, с ростом числа пациентов, страдающих заболеваниями, опосредованными киназными ферментами, как представляется, остается не удовлетворенной потребность в новых

лекарственных препаратах, которые могут более эффективно лечить такие болезни. Все еще существует потребность в новых ингибиторах киназ, включая мультикиназные ингибиторы, которые могут быть, кроме того, использованы при лечении расстройств, вызванных разной активностью различных киназ, и которые обладают более активным действием. Они также могут быть использованы как часть других терапевтических режимов для лечения расстройств, отдельно или в сочетании с соединениями протеинкиназ, хорошо известными специалистам в данной области техники.

### ЦЕЛИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

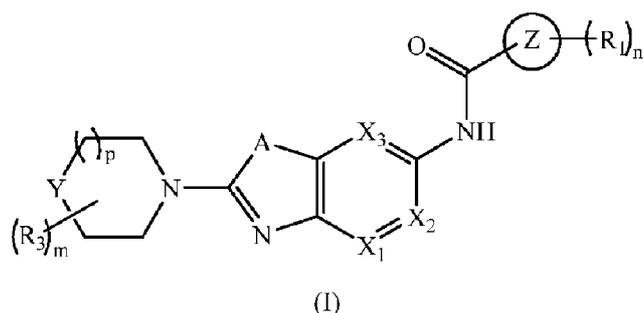
Одной целью настоящего документа является разработка бициклических гетероциклических соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров в качестве ингибиторов киназ, в частности, ингибиторов IRAK4.

Другой целью является разработка фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Еще одной целью является применение бициклических гетероциклических производных формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров для лечения или предотвращения заболеваний или расстройств, в частности, применение при заболеваниях или расстройствах, при которых успешным является ингибирование киназного фермента, более конкретно фермента IRAK4.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящего изобретения предложены бициклические гетероциклические производные формулы (I)



или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры;

где

$X_1$  и  $X_3$ , независимо, представляют собой СН или N;  $X_2$  представляет собой  $CR_2$  или N; при условии, что один, и не более чем один, из  $X_1$ ,  $X_2$  или  $X_3$  представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой  $-CH_2-$  или O;

кольцо Z представляет собой арил или гетероциклил;

$R_1$ , в каждом конкретном случае, независимо, представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; в котором заместителем является алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксилалкил или  $-NR_aR_b$ ;

$R_2$  представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или  $-NR_aR_b$ ; в которых заместителем является алкил, амино, галоген или гидроксил;

$R_3$ , в каждом конкретном случае, представляет собой алкил или гидроксил;

$R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород, алкил, ацил или гетероциклил;

'm' и 'n' независимо обозначают 0, 1 или 2;

'p' обозначает 0 или 1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к получению соединения формулы (I).

В еще одном аспекте настоящей заявки предложено применение бициклических гетероциклических производных формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров для лечения или предотвращения заболеваний или расстройств, опосредованных ферментом IRAK4.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению бициклических гетероциклических производных формулы (I), их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, в качестве лекарственного средства, которые ингибируют IRAK или IRAK4 или другие родственные киназы.

Бициклические гетероциклические производные формулы (I) по настоящему изобретению обладают терапевтической функцией ингибирования IRAK или родственных IRAK4 киназ, и могут быть использованы при заболеваниях и/или расстройствах, которые включают, но этим не ограничиваются, злокачественные новообразования, аллергические заболевания и/или расстройства, аутоиммунные заболевания и/или расстройства, воспалительные заболевания и/или расстройства, и/или состояния, связанные с воспалением и болью, пролиферативные заболевания, гемопоэтические расстройства, гемобластозы, костные заболевания, фиброзные заболевания и/или расстройства, метаболические нарушения и/или заболевания, мышечные заболевания и/или расстройства, заболевания и/или расстройства дыхательных путей, легочные заболевания, заболевания и/или расстройства генетического развития, неврологические и нейродегенеративные заболевания и/или расстройства, хронические воспалительные демиелинизирующие невропатии, сердечно-сосудистые, сосудистые или сердечные заболевания и/или расстройства, офтальмологические/глазные заболевания и/или расстройства, заживление ран, инфекции и вирусные заболевания. Таким образом, ингибирование одной или нескольких киназ будет иметь несколько терапевтических показаний.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Если не указано иного, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такие значения, которые обычно понятны специалистам в области техники, к которой относится объект изобретения, описанный в настоящем документе. Как используется в настоящем документе и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют

значения, приведенные с целью облегчить понимание настоящего изобретения.

Формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если в контексте явно не указано иного.

Используемые в настоящем документе термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное последующее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, а также случаи, в которых оно не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к такому 'алкилу', который может быть замещенным, а также к алкилу, который незамещен.

Понятно, что заместители и положения замещений у соединений по настоящему изобретению могут быть выбраны обычным специалистом в данной области техники с получением химически стабильных соединений, которые легко могут быть синтезированы методами, известными в данной области техники, а также способами, представленными далее, исходя из легко доступных исходных веществ. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, понятно, что указанные различные группы могут располагаться на том же самом или на разных атомах углерода, в той степени, насколько это приводит к стабильной структуре.

Используемый в настоящем документе термин «необязательно замещенный» относится к замене от одного до шести водородных радикалов в данной структуре радикалом конкретного заместителя включая, но не ограничиваясь указанным: галоген, циано, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, амино, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, гидроксил, гидроксилалкил, циклоалкил, арил, гетероциклический и алифатический радикалы. Понятно, что заместитель может быть дополнительно замещен.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая, но этим не ограничиваясь, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильные группы с прямой цепью или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно, термин «алкильная» группа относится к C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильным группам с прямой

цепью или  $C_1$ - $C_6$  алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно, термин «алкильная» группа относится к  $C_1$ - $C_4$  алкильным группам с прямой цепью или  $C_1$ - $C_4$  алкильным группам с разветвленной цепью. Примеры «алкила» включают, но этим не ограничиваются, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и тому подобное. «Алкильная» группа может быть необязательно замещенной.

Термин «ацил» относится к группе  $R-CO-$ , где  $R$  представляет собой алкильную группу, определенную выше. Примерами «ацильных групп» являются, но этим не ограничиваются,  $CH_3CO-$ ,  $CH_3CH_2CO-$ ,  $CH_3CH_2CH_2CO-$  или  $(CH_3)_2CHCO-$ .

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к прямому или разветвленному насыщенному алифатическому  $C_1$ - $C_{10}$  углеводородному радикалу, связанному с атомом кислорода, который присоединен к структуре ядра. Предпочтительно, алкокси группы содержат от одного до шести атомов углерода. Примеры алкокси групп включают, но этим не ограничиваются, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси, 3-метилбутокси и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе (определенной выше), замещенной одним или несколькими атомами галогена. Моногалогеналкильный радикал, например, может содержать атом хлора, брома, йода или фтора. Дигалогеновый и полигалогеналкильные радикалы могут содержать два или более одинаковых или различных атома галогена. Примеры галогеналкила включают, но этим не ограничиваются, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, дихлорэтил, дихлорпропил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкокси» относится к радикалам, в которых один или несколько атомов водорода алкокси групп заменены на один или несколько атомов

галогена. Характерные примеры «галогеналкокси» групп включают, но этим не ограничиваются, дифторметокси ( $-\text{OCHF}_2$ ), трифторметокси ( $-\text{OCF}_3$ ) или трифторэтокси ( $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ).

Используемый в настоящем документе термин «арил», отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую один или два кольца, где такие кольца могут быть конденсированными. Термин «конденсированный» означает, что второе кольцо присоединено или образовано двумя соседними атомами, общими с первым кольцом. Термин «конденсированный» эквивалентен термину «слитый». Примеры арильных групп включают, но этим не ограничиваются, фенил, нафтил, инданил и тому подобное. Если не указано иное, все арильные группы, описанные в настоящем документе, может быть замещенными или незамещенными.

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

Используемый в настоящем документе термин «аминоалкил» относится к амино группе, в которой один или два атома водорода заменены алкильной группой. Используемый в настоящем документе термин «ариламино» относится к амино группе, в которой один или два атома водорода заменены арильной группой.

Как используется в настоящем документе, «алкиламиноалкил» относится к алкильной группе, замещенной «алкиламино» группой, определенной выше.

Как используется в настоящем документе, «ариламиноалкил» относится к ариламино группе, определенной выше, замещенной алкильной группой.

Используемый в настоящем документе термин «нитро» относится к группе  $-\text{NO}_2$ .

используемые в настоящем документе термины «алкиламино» и «циклоалкиламино» относятся к  $-\text{N}$ -группе, в которой атом азота указанной группы присоединен к алкилу или циклоалкилу, соответственно. Характерные примеры «алкиламино» и «циклоалкиламино» групп включают, но этим не ограничиваются, -

$\text{NHCH}_3$  и  $-\text{NH}-$ циклопропил. Амино группа может быть необязательно замещена одной или несколькими подходящими группами.

«Аминоалкил» относится к алкильной группе, определенной выше, где один или несколько атомов водорода алкильной группы заменены на амино группу, определенную выше. Характерные примеры аминоалкильной группы включают, но этим не ограничиваются,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ . Аминоалкильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими подходящими группами.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил», отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может представлять собой одно кольцо, которое обычно содержит от 3 до 7 кольцевых атомов углерода. Примеры монокольцевых циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и тому подобное. Циклоалкил, альтернативно, может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают мостиковые, конденсированные, и спироциклические карбоциклилы.

Используемый в настоящем документе термин «циано» относится к группе  $-\text{CN}$ .

Используемый в настоящем документе термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к  $-\text{OH}$  группе.

Используемый в настоящем документе термин «гидроксиалкил» или «гидроксиалкил» означает алкил, замещенный одной или несколькими гидроксильными группами, где алкильные группы имеют значения, определенные выше. Примеры «гидроксиалкила» включают, но этим не ограничиваются, гидроксиметил, гидроксипропил, пропан-2-ол и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген», отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклил» включает определения «гетероциклоалкил» и «гетероарил».

Термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической насыщенной или частично насыщенной моноциклической или

полициклической кольцевой системе, состоящей из от 3 до 15 членов, имеющей, по меньшей мере, один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH или C(O), и остальные кольцевые атомы, независимо, выбраны из группы, включающей углерод, кислород, азот и серу. Примеры «гетероциклоалкила» включают, но этим не ограничиваются, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротифенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, азепанил, 2-аза-бицикло[2,2,2]октанил, азоцинил, хроманил, ксантенил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить либо через атом углерода, либо через гетероатом. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещенной одной или несколькими подходящими группами из одной или нескольких вышеуказанных групп. Предпочтительно, «гетероциклоалкил» относится к 4-7-членному кольцу, выбранному из группы, включающей азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, азепанил и их N-оксиды. Более предпочтительно, «гетероциклоалкил» включает азетидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил или азепанил. Все гетероциклоалкилы являются необязательно замещенными одной или несколькими указанными выше группами.

Термин «гетероарил» относится к ароматической гетероциклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 20 кольцевых атомов, предпочтительно, от 5 до 10 кольцевых атомов, которая может представлять собой единственное кольцо (моноциклическая) или несколько колец (бициклическая, трициклическая или полициклическая), конденсированные друг с другом или связанные ковалентно. Предпочтительно, «гетероарил» представляет собой 5-6-членное кольцо. Кольца могут содержать от

1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атом N или S атом необязательно окислен, или атом N необязательно кватернизирован. Любое подходящее положение в кольце гетероарильного фрагмента может быть ковалентно связано с определенной химической структурой.

Примеры гетероарила включают, но этим не ограничиваются, : фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил; бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил,  $\alpha$ -карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и тому подобное. Предпочтительно, термин «гетероарил» относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из the группы, включающей фуранил, тиофен, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил, более предпочтительно, пиразолил, пиридил, оксазолил и фуранил. Все гетероарилы необязательно замещены одной или несколькими вышеуказанными группами.

Используемый в настоящем документе термин «включая», а также другие его формы, такие как «включают», «включает» и «включенный», является неограничивающим.

Фраза «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям или композициям, которые являются физиологически приемлемыми и при введении млекопитающему обычно не вызывают аллергическую или подобную неблагоприятную реакцию, включая, но этим не ограничиваясь, расстройство желудка или головокружение.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к продукту, полученному путем взаимодействия соединения по

настоящему изобретению с подходящей кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают такие, которые являются производными неорганических оснований, например, соли Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn и Mn. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксических солей добавления кислот являются соли по амино группе, образованные с неорганическими кислотами, такие соли как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, 4-метилбензолсульфонат или п-толуолсульфонат и тому подобное. Некоторые соединения по изобретению (соединение формулы (I)) могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными органическими основаниями, такими как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин или метформин. Подходящие соли оснований включают, но этим не ограничиваются, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия или цинка.

Используемый в настоящем документе термин «стереоизомер» является термином, применяемым для всех изомеров индивидуальных соединений формулы (I), которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Термин стереоизомер включает изомеры зеркального изображения (энантиомеры) соединения формулы (I), смеси изомеров зеркального изображения (рацематы, рацемические смеси) соединения формулы (I), геометрические (цис/транс или E/Z, R/S) изомеры соединения формулы (I) и изомеры соединения формулы (I) с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереоизомеры).

Используемый в настоящем документе термин «композиция» предназначен для включения продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который приводит, прямо или косвенно, к комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; и обычно используемый фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая (ие) композиция (и) по настоящему изобретению может быть введена перорально, например, в виде таблеток, покрытых таблеток, пилюль, капсул, гранул или эликсиров. Однако введение может быть также осуществлено ректально, например, в форме суппозитория, или парентерально, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно, в виде инъекций стерильных растворов или суспензий, или местно, например, в виде мазей или кремов, или трансдермально, в виде пластырей, или другими способами, например, в виде аэрозолей или назальных спреев.

Фармацевтическая (ие) композиция (и) обычно содержит (ат) примерно 1% до 99%, например, примерно 5% до 75%, или от примерно 10% до примерно 30% по массе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической (их) композиции (ях) может меняться от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, или от примерно 2,5 мг до примерно 500 мг, или от примерно 5 мг до примерно 250 мг, или в любом интервале, находящемся в широком диапазоне от 1 мг до 1000 мг, или выше или ниже указанного выше диапазона.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, такому как фосфатно-солевой буферный раствор, вода, эмульсии (например, такие эмульсии как масло/вода или вода/масло), и различные виды увлажняющих агентов. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и вспомогательного средства указаны в литературных источниках, таких как Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

Термин «лечение»/«лечить» означает лечение заболевания у млекопитающего, включая: (а) сдерживание болезни, т.е. замедление или остановку развития клинических симптомов, и/или (b) облегчение болезни, т.е. стимулирование регресса клинических симптомов, и/или (с) облегчение или подавление заболевания и/или сопутствующих ему симптомов.

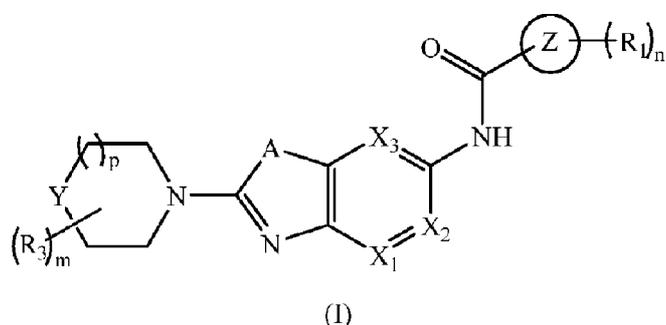
используемые в настоящем документе термины «предотвращение», «предупреждение» и «профилактика» относятся к способу предупреждения возникновения заболевания и/или сопутствующих симптомов или к защите субъекта от заболевания. Как используется в настоящем документе, «предотвращение», «предупреждение» и «профилактика» также включают задержку начала заболевания и/или сопутствующих ему симптомов и уменьшение риска заболевания у субъекта.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к животному, предпочтительно, млекопитающему, и, наиболее предпочтительно, к человеку.

Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера; или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента, страдающего от заболевания или расстройства, опосредованных ферментами киназ, в частности, ферментами IRAK или IRAK4. В частности, термин «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, которое при введении вызывает положительные изменения в развитии этого заболевания или расстройства, подлежащего лечению, или достаточного, чтобы предотвратить развитие или уменьшить до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению у субъекта. Что касается терапевтического количества соединения, то количество соединения, которое используется для лечения субъекта, является достаточно низким, чтобы избежать

неподходящих или серьезных побочных эффектов, и может быть также рассмотрено с медицинской точки зрения. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет меняться в соответствии с конкретным состоянием, которое лечат, тяжести состояния, которое лечат или предотвращают, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, возраста и физического состояния конечного пользователя, конкретного используемого соединения или композиции, конкретного используемого фармацевтически приемлемого носителя.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I);



или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру;

где

$X_1$  и  $X_3$ , независимо, представляют собой CH или N;  $X_2$  представляет собой  $CR_2$  или N; при условии, что один, и не более чем один, из  $X_1$ ,  $X_2$  или  $X_3$  представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой  $-CH_2-$  или O;

кольцо Z представляет собой арил или гетероциклил;

$R_1$ , в каждом конкретном случае, независимо, представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; в котором заместителем является алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или  $-NR_aR_b$ ;

$R_2$  представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или  $-NR_aR_b$ ; в которых заместителем является алкил, амино, галоген или гидроксил;

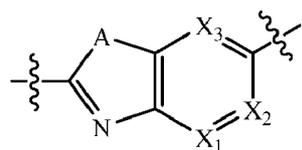
$R_3$ , в каждом конкретном случае, представляет собой алкил или гидроксил;

$R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикллил;

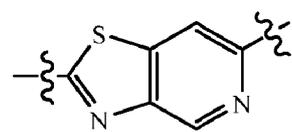
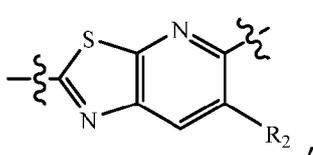
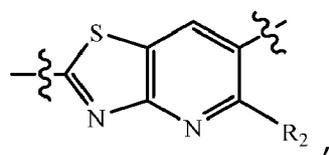
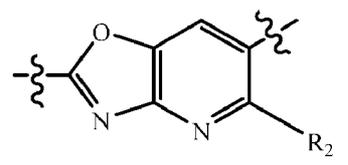
'm' и 'n', независимо, обозначают 0, 1 или 2;

'p' обозначает 0 или 1.

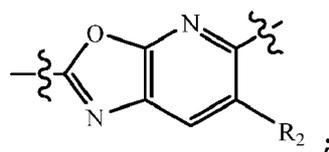
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, в котором группа



представляет собой



ИЛИ



где  $R_2$  имеет значения, которые определены для соединения формулы (I).

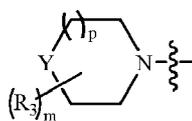
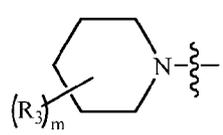
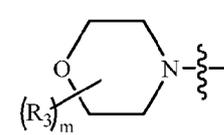
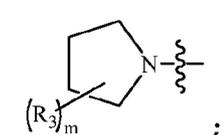
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где кольцо Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероцикллил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где кольцо Z представляет собой фенил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротифенил или дигидропиранил; каждый

из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилем, гидроксиалкилом или  $-NR_aR_b$ ;  $R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород, алкил или ацил.

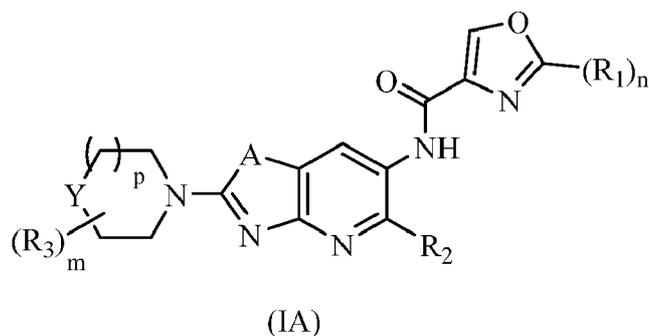
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где кольцо Z представляет собой фенил, оксазолил, фуранил, тиенил или пиридил; каждое из которых необязательно замещено одним или несколькими  $R_1$ .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли или стереоизомеру, где  представляет собой , ,  ;

где  $R_3$  и 'm' имеют значения, определенные для соединения формулы (I).

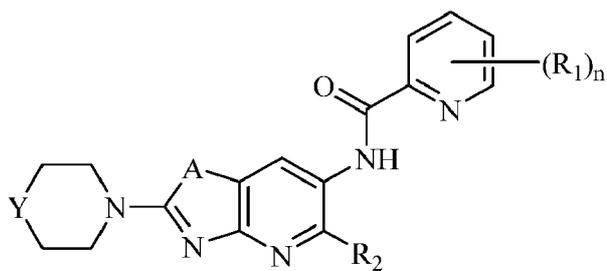
В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представлено соединением формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером;

где A, Y,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , 'm', 'p' и 'n' имеют те же значения, которые определены для соединения формулы (I).

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представлено соединением формулы (IB):

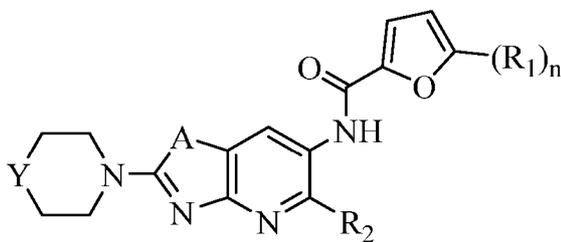


(IB)

или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером;

где A, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и 'n' имеют те же значения, которые определены для соединения формулы (I).

В еще одном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено соединением формулы (IC):



(IC)

или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером;

где A, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и 'n' имеют те же значения, которые определены для соединения формулы (I).

Варианты осуществления, представленные далее, являются иллюстрирующими настоящее изобретение и не предназначены для ограничения формулы изобретения конкретными представленными в примерах вариантами осуществления изобретения.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I) или (IA) или (IB) или (IC), где Y представляет собой O или CH<sub>2</sub>.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; в котором заместителем является алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub>, независимо, представляют собой водород, алкил или ацил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_1$  представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или пиперидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилем, гидроксипропилом или  $-NR_aR_b$ ;  $R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород или ацил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой водород.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой циклопропил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; в котором заместителем является алкил, амино, галоген или гидроксил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, азетидинил, пиразолил, фуранил, пиридил, азепанил или азабицикло[3.2.1]октанил; в которых заместителем является алкил, амино, галоген или гидроксил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил; в которых заместителем является галоген.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный фенил; в которых заместителем является фтор.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$

представляет собой  $-NR_aR_b$ ; где  $R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород или гетероциклил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (I), где  $R_2$  представляет собой  $-NR_aR_b$ ; где  $R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород или пирролидинил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (IA), где  $A$  представляет собой  $O$  или  $S$ ;  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $O$ ;  $R_1$  представляет собой галоген, пиридил, пиазолил, пирролидинил каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилем, гидроксипалкилом или  $-NR_aR_b$ ;  $R_2$  представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или  $-NR_aR_b$ ; в которых заместителем является алкил, амина, галоген или гидроксил;  $R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород или алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (IB), где  $A$  представляет собой  $O$  или  $S$ ;  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $O$ ;  $R_1$  представляет собой пиридил, пиазолил, пирролидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, гидроксил, гидроксипалкил или  $-NR_aR_b$ ;  $R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород;  $R_2$  представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или  $-NR_aR_b$ ; в которых заместителем является алкил, амина, галоген или гидроксил;  $R_a$  и  $R_b$ , независимо, представляют собой водород, алкил, ацил или гетероциклил.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (IA), (IB) и (IC), где 'n' обозначает 0, 1 или 2.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (IA) и (IB), где 'p' обозначает 0 или 1.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, в частности, предложено соединения формулы (IA) и (IB), где 'm' обозначает 0 или 2.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения бициклических гетероциклических производных формул (I).

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающий, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В следующем варианте настоящее изобретение относится к способу лечения опосредованных IRAK4 расстройств, или заболеваний, или состояния у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В следующем варианте IRAK4-опосредованное расстройство, или заболевание, или состояние выбрано из группы, включающей злокачественное новообразование, воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, метаболическое нарушение, наследственное заболевание, заболевание, связанное с гормонами, иммунологическую недостаточность, состояние, связанное с гибелью клеток, деструктивное изменение костной ткани, агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, заболевание печени и сердечно-сосудистое расстройство.

В следующем варианте злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей солидную опухоль, доброкачественную или злокачественную опухоль, рак головного мозга, почек, печени, желудка, влагалища, яичников, опухоли желудка, молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, легких, шейки матки, семенников, кожи, костей или щитовидной железы; саркому, глиобластому, нейробластому, множественную миелому, желудочно-кишечный рак, опухоль шеи и головы, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, гиперплазию простаты, неоплазию, аденому, аденокарциному, кератоакантому, плоскоклеточный рак, крупноклеточную нейроэндокринную карциному, немелкоклеточную карциному легкого,

лимфому Ходжкина и неходжкинскую, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, папиллярный рак, семиному, меланому; гемобласты, выбранные из лейкемии, диффузной В-клеточной лимфомы (ККЛ), ДВКЛ из клеток по типу активированных В-клеток, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы Беркитта/лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточного лимфобластного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), лимфомы маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазмочитомы и множественной миеломы.

В следующем варианте воспалительное заболевание выбрано из группы, включающей глазную аллергию, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, аллергический ринит, аутоиммунные гематологические заболевания (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, врожденную апластическую анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, миастению, синдром Стивена-Джонсона, идиопатическую спру, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженной толстой кишки, целиакию, периодонтит, болезнь гиалиновых мембран, заболевание почек, гломерулярную болезнь, алкогольную болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический аллергический пневмонит, первичный билиарный цирроз печени, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, интерстициальный фиброз легкого, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит (например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), гранулематозную хроническую болезнь, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукому, болезни сетчатки глаза, головную боль, боль, комплексный региональный болевой синдром, гипертрофию сердца,

потерю мышечной массы, катаболические расстройства, ожирение, задержку роста плода, гиперхолестеринемию, сердечно-сосудистые заболевания, хроническую сердечную недостаточность, мезотелиому, врожденную ангидротическую эктодермальную дисплазию, болезнь Бехчета, недержание пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, синдром наследственной периодической лихорадки, астму, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилию, гиперчувствительность, анафилаксию, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, назальный синусит, аллергическое заболевание глаз, заболевание, обусловленное вдыханием диоксида кремния, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), муковисцидоз, повреждение легких, вызванное кислотой, легочную гипертензию, полиневропатию, катаракты, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит тела включения, миастению гравис, тиреоидит, болезнь Аддисона, плоский лишай, аппендицит, атопический дерматит, бронхиальную астму, аллергию, блефарит, бронхолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасцит, пурпуру Геноха-Шенлейна, гепатит, гидраденит гнойный, иммуноглобулин-А-нефропатию, интерстициальную болезнь легких, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеомиелит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, васкулит, вульвит, гнездную алопецию, многоформную эритему, дерматит герпетиформный, склеродермию, витилиго, аллергический васкулит, крапивницу, буллезный пемфигоид, пузырьчатку обыкновенную, пузырьчатку листовидную, паранеопластическую пузырьчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, острую и хроническую подагру, хронический подагрический артрит, псориаз, псориатический артрит,

ревматоидный артрит, криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС) и остеоартрит.

В следующем варианте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру для применения при лечении злокачественного новообразования, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, метаболического нарушения, наследственного заболевания, заболевания, связанного с гормонами, иммунологической недостаточности, состояния, связанного с гибелью клеток, деструктивного изменения костной ткани, агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, заболевания печени и сердечно-сосудистого расстройства.

В следующем варианте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру при производстве лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, метаболического нарушения, наследственного заболевания, заболевания, связанного с гормонами, иммунологической недостаточности, состояния, связанного с гибелью клеток, деструктивного изменения костной ткани, агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, заболевания печени и сердечно-сосудистого расстройства.

В следующем варианте нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, включающей болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, церебральной ишемии и нейродегенеративных заболеваний, вызванных травматическим повреждением, глутаматной нейротоксичностью, гипоксией, эпилепсией и реакцией трансплантат против хозяина.

В варианте осуществления настоящего изобретения соединения ингибиторы IRAK4 в соответствии с формулой (I) могут быть получены из легко доступных исходных веществ с использованием следующих общих методов и способов. Следует учесть, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия проведения эксперимента (т.е. температура реакции, время, число молей

реагентов, растворители и т.д.) также могут быть использованы и другие условия эксперимента, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут меняться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, однако такие условия могут быть определены специалистом в данной области с использованием рутинных методов оптимизации. Кроме того, с помощью способов, описанных далее подробно, обычный специалист в данной области может получить дополнительные соединения по настоящему изобретению, заявленному в настоящем документе. Все температуры приведены в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), если не указано иное.

В следующем варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные соотношения атомных изотопов одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает изотопно меченные варианты соединений по настоящему изобретению, которые идентичны тем, которые приведены в настоящем документе, но в действительности один или несколько атомов соединения заменены на атомы, имеющие атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно преимущественно встречающихся в природе для данного атома. Все изотопы какого-либо конкретного атома или элемента, а также их применение, как указано, рассматриваются в пределах объема соединений по изобретению. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$  («D»),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены в соответствии со способами, аналогичными тем, которые описаны на схемах и/или в примерах, приведенных в настоящем документе далее, путем замены изотопно меченного реагента на не меченные изотопами реагенты.

Данные **МС** (масс спектр), представленные в примерах, были получены с использованием приборов:

система API 2000 ЖХ/МС/МС/Тройной квадрупольный,  
 система Agilent (1100)  
 Technologies/ЖХ/МС/DVL/четвертьволновой и  
 система Shimadzu ЖХМС-2020/четвертьволновой.

Данные ЯМР, представленные в примерах, были получены с использованием прибора  $^1\text{H}$ -ЯМР: Varian 300, 400 и 600 МГц.

**Сокращения**, используемые во всем описании, можно суммировать в настоящем документе далее с указанием их конкретных значений.

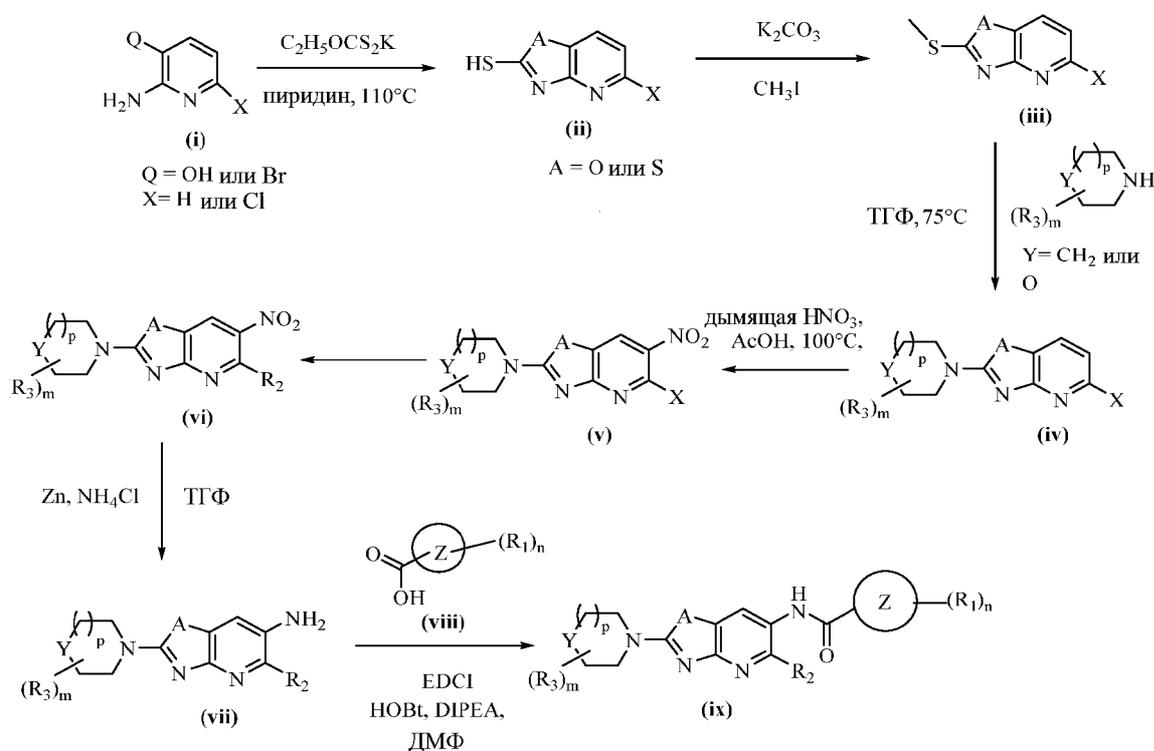
$^{\circ}\text{C}$  (градус Цельсия);  $\delta$  (дельта); % (процент);  $\text{As}_2\text{O}$  (уксусный ангидрид);  $(\text{Voc})_2\text{O}$  (Voc ангидрид); ушр. с (уширенный синглет);  $\text{CDCl}_3$  (дейтерированный хлорформ);  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DCM}$  (дихлорметан); ДМФ (диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); DIPEA/DIEA (N,N-диизопропилэтиламин); DAST (трифторид дэтиламиносеры); DMAP (диметиламино пиридин); ДМСО- $d_6$  (дейтерированный ДМСО); д (дублет); дд (дублет дублетов); EDCI·HCl (гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимида); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); Fe (порошок железа); г (грамм); H или  $\text{H}_2$  (водород);  $\text{H}_2\text{O}$  (вода); HATU (гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4.5-b]пиридиний 3-оксида); HOBT (1-гидроксибензотриазол);  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (серная кислота); HCl (хлористоводородная кислота или гидрохлоридная соль); ч или час (часы); Гц (герц); **ВЭЖХ** (высокоэффективная жидкостная хроматография); J (константа связывания);  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (карбонат калия); KOAc (ацетат калия);  $\text{KNO}_3$  (нитрат калия); LiOH (гидроксид лития); NaHMDS (бис(триметилсилил)амид натрия); MeOH/ $\text{CH}_3\text{OH}$  (метанол); ммоль (миллимоляр); M (молярный); мл (миллилитр); мг, (миллиграмм); м (мультиплет); мм (миллиметр); МГц (мегагерц); МС (ES) (масс-спектрометрия-электрораспыление); мин (минуты); NaN (гидрид натрия);  $\text{NaHCO}_3$  (бикарбонат натрия);  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (сульфат натрия);  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (хлорид аммония);  $\text{N}_2$  (азот); ЯМР (спектроскопия ядерно-магнитного резонанса);  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II));  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (диацетат палладия);  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (дихлорид бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II); КТ (комнатная

температура); с (синглет); ТВАФ (фторид тетра-н-бутиламмония); ТЕА (триэтиламин); ТФУ (трифторуксусная кислота); ТСХ (тонкослойная хроматография); ТГФ (тетрагидрофуран); ТФУ (трифторуксусная кислота); т (триплет); и  $Zn(CN)_2$  (цианид цинка).

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью способов синтетической химии, примеры которых показаны в настоящем документе. Следует учесть, что последовательность стадий в способах может быть разной, что реагенты, растворители и условия реакции может быть заменены на те, которые специально указаны, и что реакционно чувствительные группы могут быть защищены и подвергнуты удалению защиты, по мере необходимости.

Общий подход к синтезу некоторых соединений общей формулы (ix) показан на схемах, представленных далее. Как используется в настоящем документе, на представленных далее схемах термины Z, Y,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , m, n и p представляют собой все возможные заместители, описанные для соединения формулы (I).

#### СХЕМА 1:

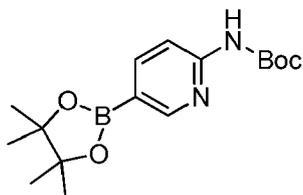


Первый общий подход к синтезу соединений общей формулы (ix) is показан на схеме 1. Соединение формулы (ii) может быть получено исходя из соединения формулы (i) путем взаимодействия с этилксантатом калия в подходящем растворителе, таком как

пиридин, при повышенной температуре. Соединение формулы (ii) при алкилировании метилйодидом, используя основание, такое как карбонат калия, может дать соединение формулы (iii), которое может быть подвергнуто нуклеофильному замещению с подходящим нуклеофилом с получением соединения формулы (iv). Соединение формулы (iv) при нитровании может дать соединение формулы (v). Соединение формулы (v) может быть подвергнуто реакции Сузуки с получением соединения формулы (vi), которое при восстановлении подходящими восстанавливающими агентами, такими как Zn и хлорид аммония, может дать соединение формулы (vii). Соединение формулы (vii) может быть подвергнуто амидной конденсации с подходящими кислотными соединениями формулы (viii), используя стандартные амидные конденсирующие агенты, известные в литературе, с получением соединения формулы (ix).

#### ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

**Промежуточное соединение 1: Синтез трет-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) карбамата**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (5-бромпиридин-2-ил) карбамата**

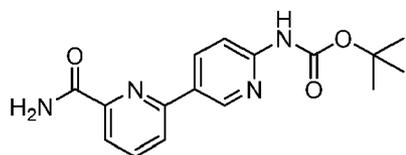
К раствору 5-бромпиридин-2-амина (5,0 г, 28,901 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMAP (5,28 г, 43,351 ммоль) и Вос ангидрид (7,56 г, 34,682 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель отгоняли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (5,5 г, 69,62%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,327-8,320 (д, 1H), 8,10 (ушир. с, 1H), 7,92-7,89 (д, 1H), 7,76-7,73 (дд, 1H), 1,55 (с, 9H).  
ЖХМС:  $m/z$ : 217,0 (M-Вос) $^+$ .

**Стадия 2: Получение трет-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) карбамата**

В герметически закрытую пробирку помещали трет-бутил (5-бромпиридин-2-ил) карбамат (5,0 г, 0,18315 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (6,02 г, 23,8 ммоль) и ацетат калия (5,38 мг, 54,945 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и продували аргоном в течение 10 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (669 мг, 0,915 ммоль) и нагревали при температуре 100°C в течение 2 часов. Растворитель отгоняли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 40%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (5,0 г, 85,32%).

**Промежуточное соединение 2: Синтез трет-бутил (6-карбамоил-[2,3'-бипиридин]-6'-ил) карбамата**



**Стадия 1: Получение 6-бромпиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 6-бромпиколиновую кислоту (2 г, 9,9 ммоль) подвергали взаимодействию с хлоридом аммония (787 мг, 14,851 ммоль), используя EDCI·HCl (2,8 г, 14,851 ммоль), HOBT (2,0 г, 14,851 ммоль) и DIPEA (3,8 г, 29,750 ммоль) в ДМФ (10 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали, используя колоночную хроматографию на силикагеле 60-120, и соединение элюировали, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 8,18-8,16 (д, 1H), 7,7,63-7,5656-7,63 (м, 2H), 5,80-5,60 (ушир. с, 2H).

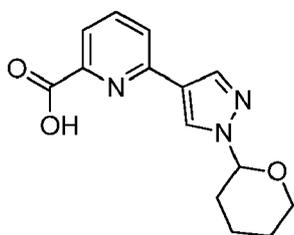
**Стадия 2: Получение трет-бутил (6-карбамоил-[2,3'-бипиридин]-6'-ил) карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 6-бромпиколинамид (2,0 г, 9,95 ммоль) подвергали взаимодействию с трет-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил) карбаматом (промежуточное соединение 1) (3,8 г, 11,94 ммоль), используя карбонат натрия

(3,2 г, 29,85 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (363 мг, 0,5 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (10 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (2,8 г, 90,3%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,908-8,901 (д, 1H), 8,30-8,26 (дд, 1H), 8,18-8,16 (д, 1H), 8,09-8,06 (д, 1H), 7,97-7,68 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 5,70-5,60 (с, 1H), 1,55 (с, 9H). ЖХМС: m/z: 259,1 (de-трет-бутил).-

**Промежуточное соединение 3: Синтез 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислоты**



**Стадия 1: Получение метил 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколината**

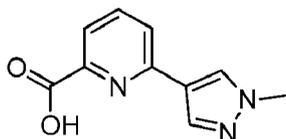
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, метил 6-бромпиколинат (900 мг, 4,166 ммоль) подвергали взаимодействию с 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (1,39 г, 5 ммоль), используя карбонат натрия (1,324 г, 12,49 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (339 мг, 0,416 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (10 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (450 мг, 38%). ЖХМС: m/z: 288,1 (M+1)+.

**Стадия 2: Получение 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислоты**

Раствор метил 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколината (450 мг, 1,567 ммоль) и гидроксида лития (500 мг, 7,839 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/4 мл/1 мл) перемешивали при КТ в течение 2 часов. The реакционную смесь

подкисляли лимонной кислотой и экстрагировали DCM (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и растворитель отгоняли, что давало указанное в заголовке соединение (300 мг, 70%). ЖХМС: m/z: 274,3 (M+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 4: Синтез 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислоты**



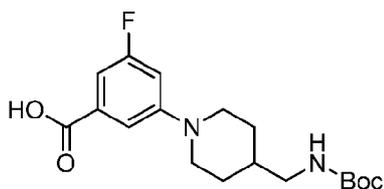
**Стадия 1: Получение метил 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколината**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, метил 6-бромпиколинат (3,5 г, 16,28 ммоль) подвергали взаимодействию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (4,06 г, 19,53 ммоль), используя карбонат натрия (5,177 г, 48,846 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,328 г, 1,628 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 33,9%). ЖХМС: m/z: 218,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколиновую кислоту (1,2 г, 5,529 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (696 мг, 16,58 ммоль) в смеси ТГФ/метанол (8/2 мл) при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (900 мг, 80,3%). ЖХМС: m/z: 204,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 5: Синтез 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты**



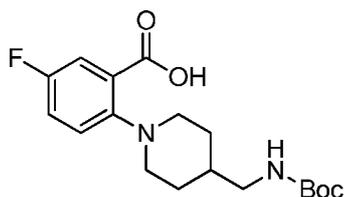
**Стадия 1: Получение метил 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензоата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 12, метил 3-бром-5-фторбензоат (100 мг, 0,429 ммоль) подвергали взаимодействию с трет-бутил (пиперидин-4-илметил)карбаматом (110 мг, 0,515 ммоль), используя карбонат цезия (209 мг, 0,643 ммоль), хантфос (14 мг, 0,025 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8 мг, 0,0085 ммоль) в толуоле (5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (110 мг, 70,06%). **ЖХМС:** 94,13%,  $m/z=367,5$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты**

Раствор метил 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензоата (110 мг, 0,02 ммоль), гидроксида лития (5 мг, 0,104 ммоль), метанола (3 мл), ТГФ (2 мл) и воды (1 мл) перемешивали при КТ в течение 1 часа., подкисляли с помощью 2н HCl, растворитель отгоняли и отфильтровывали твердое вещество, что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, получая указанное в заголовке соединение (105 мг, 100%). **ЖХМС:**  $m/z: 353,4$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 6: Синтез 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты**



**Стадия 1: Получение метил 2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензоата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 11, метил 2,5-дифторбензоат (1 г, 4,6 ммоль) подвергали взаимодействию с трет-бутил (пиперидин-4-илметил)карбаматом (803 мг, 4,6 ммоль), используя карбонат калия (1,289 мг, 9,3 ммоль) в ДМФ (10 мл), при температуре 90°C в течение ночи, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 20%).

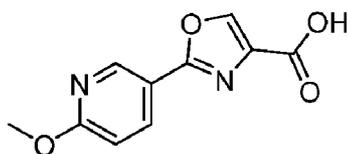
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,38-7,28 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 6,90-6,85 (т, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,13-3,10 (д, 2H), 2,87-2,84 (м, 2H), 2,64-2,58 (т, 2H), 1,67-1,64 (д, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,26-1,09 (м, 2H). ЖХМС: m/z: 367,3 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, метил 2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензоат (300 мг, 0,819 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (172 мг, 4,098 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл/1 мл/0,5 мл), при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (220 мг, 77%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  7,86-7,83 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,55-7,54 (м, 1H), 7,01 (ушир. с, 1H), 3,11-3,08 (м, 4H), 2,93-2,89 (т, 2H), 1,87-1,83 (д, 2H), 1,70-1,60 (ушир. с, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,35-1,30 (м, 2H). ЖХМС: m/z: 353,4 (M+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 7: Синтез 2-(6-метоксипиперидин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**



### Стадия 1: Получение этил 2-(6-фторпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксилата

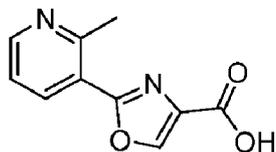
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (200 мг, 1,41 ммоль) подвергали взаимодействию с этил 2-хлороксазол-4-карбоксилатом (298 мг, 1,70 ммоль), используя карбонат натрия (451 мг, 4,25 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (289 мг, 0,332 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (15/3 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 20% этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 59,8%).

### Стадия 2: Получение 2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(6-фторпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксилат (300 мг, 0,127 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (160 мг, 3,91 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (5/1/2 мл), при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (160 мг, 57,3%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  13,5-12,5 (ушир. с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,80-8,79 (д, 1H), 8,26-8,23 (дд, 1H), 7,02-6,99 (дд, 1H), 3,95 (с, 3H). ЖХМС:  $m/z=221,1$  (M+1) $^+$ .

### Промежуточное соединение 8: Синтез 2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты



### Стадия 1: Получение этил 2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксилата

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1 г, 7,09 ммоль) подвергали взаимодействию с этил 2-хлороксазол-4-карбоксилатом (1,86 г, 0,851 ммоль), используя карбонат натрия (2,25 г, 21,2 ммоль) и

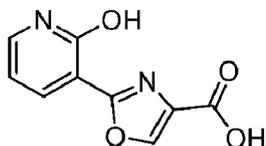
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (289 мг, 0,332 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (30/6 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 20% этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (1 г, 59,8%).

### Стадия 2: Получение 2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксилат (1 г, 4,3 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (542 мг, 12,9 ммоль) в смеси ТГФ/вода (25/4 мл) при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (550 мг, 62,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  13,3 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64-8,62 (дд, 1H), 8,32-8,03 (дд, 1H), 7,47-7,44 (кв, 1H), 2,86 (с, 3H). ЖХМС:  $m/z=205,0$  (M+1)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 9: Синтез 2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты



### Стадия 1: Получение этил 2-(2-фторпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксилата

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, (2-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (400 мг, 2,83 ммоль) подвергали взаимодействию с этил 2-хлороксазол-4-карбоксилатом (596 мг, 3,40 ммоль), используя карбонат натрия (902 мг, 8,51 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (115 мг, 0,141 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (25/4 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (400 мг, 60,6%).

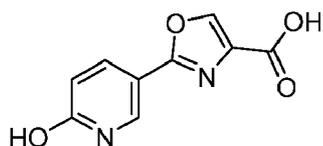
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,11 (с, 1H), 8,64-8,59 (м, 1H), 8,48-8,47 (д, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 4,38-4,33 (кв, 2H), 1,35-1,32 (т, 3H).

**Стадия 2: Получение 2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(2-фторпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксилат (400 мг, 1,69 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (213 мг, 5,07 ммоль) в смеси ТГФ/вода (10/2 мл), при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 71,6%).

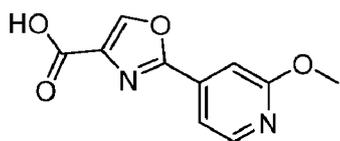
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  13,3-12,9 (ушир. с, 1H), 12,4-12,2 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,20-8,17 (дд, 1H), 7,68-7,66 (дд, 1H), 6,41-6,37 (т, 1H). ЖХМС:  $m/z=207,1$  (M+1) $^+$ .

**Промежуточное соединение 10: Синтез 2-(2-гидроксипиридин-5-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**



Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(6-фторпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксилат (продукт со стадии 1 получения промежуточного соединения 7) (400 мг, 1,69 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (400 мг, 10,3 ммоль) в смеси ТГФ/вода (2/2 мл), при КТ в течение 2 час с получением сырого указанного в заголовке соединения (300 мг). ЖХМС:  $m/z=207,1$  (M+1) $^+$ .

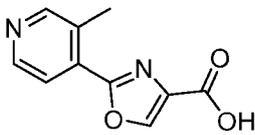
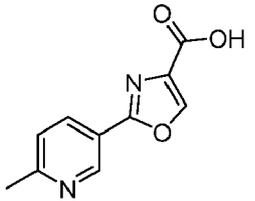
**Промежуточное соединение 11: Синтез 2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**



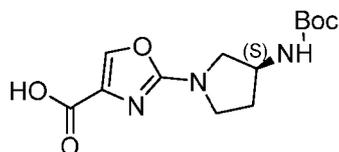
Указанное в заголовке соединение получали, используя такие же условия реакции и реагенты, как и в способе, описанном для синтеза промежуточного соединения 7.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,38 (с, 1H) 8,34-8,32 (д, 1H) 7,53-7,52 (д, 1H) 7,33 (с, 1H) 3,91 (с, 3H). ЖХМС:  $m/z=221,1$  (M+1) $^+$ .

Приведенные ниже промежуточные продукты получают с использованием соответствующих реагентов в соответствии со схемой, представленной выше для получения промежуточного соединения 8.

Промежуточное соединение №.	Структура	Характеристические данные
12		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 13,3 (ушир. с, 1H) 8,97 (с, 1H) 8,64 (с, 1H) 8,58-8,57 (д, 1H) 7,86-7,84 (д, 1H) 2,62 (с, 3H). ЖХМС: $m/z=205,0$ (M+1) $^+$ , ВЭЖХ: 98,44%.
13		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 13,3 (ушир. с, 1H) 9,03 (с, 1H) 8,88 (с, 1H) 8,24-8,20 (д, 1H) 7,46-7,43 (д, 1H) 2,54 (с, 3H). ЖХМС: $m/z=205,1$ (M+1) $^+$ , ВЭЖХ: 97,33%.

Промежуточное соединение 14: Синтез (S)-2-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение этил (S)-2-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилата

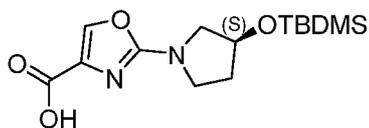
Смесь этил 2-хлороксазол-4-карбоксилат (100 мг, 0,5698 ммоль), трет-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбамата (127 мг, 0,6837 ммоль), DIPEA (0,284 мл, 1,4245 ммоль) и ДМФ (5 мл) нагревали при температуре 120°C в течение 2 час. Реакционную массу гасили ледяной водной и экстрагировали DCM. Растворитель отгоняли, что

давало указанное в заголовке соединение (170 мг, 91,89%). ЖХМС:  $m/z=270,1$  (M-трет-бутил +1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (S)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил (S)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат (170 мг, 0,5224 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (33 мг, 0,7837 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (10/1/2 мл), при КТ в течение 12 час, получая указанное в заголовке соединение (150 мг, 96,77%). ЖХМС:  $m/z=242,0$  (M-трет-бутил+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 15: Синтез (S)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**



**Стадия 1: Получение этил (S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны на стадии 1 получения промежуточного соединения 14, этил 2-хлороксазол-4-карбоксилат (500 мг, 2,8490 ммоль) подвергали взаимодействию с (S)-пирролидин-3-олом (298 мг, 3,4188 ммоль), используя карбонат натрия (453 мг, 4,2735 ммоль) в ДМФ (10 мл), что давало указанное в заголовке соединение (535 мг, 83,07%). ЖХМС:  $m/z=227,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение этил (S)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, этил (S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат (535 мг, 2,3672 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (429 мг, 2,8407 ммоль), имидазол (396 мг, 5,8072 ммоль) и DMAP (29 мг, 0,2367 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 2 час, что давало

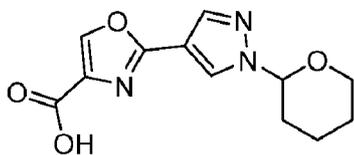
сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 20%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (520 мг, 64,5%). ЖХМС:  $m/z=341,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (S)-2-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил (S)-2-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат (520 мг, 1,5294 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (97 мг, 2,2941 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (10/5/5 мл), при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 73,37%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц):  $\delta$  7,88 (с, 1H), 4,55-4,50 (с, 1H), 3,75-3,60 (м, 3H), 3,5-3,4 (д, 1H), 2,05-1,90 (м, 2H), 0,9 (с, 9H). ЖХМС:  $m/z=313,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 16: Синтез 2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**



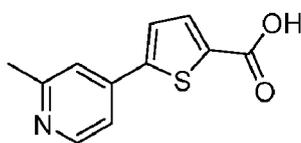
**Стадия 1: Получение этил 2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксилата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (273 мг, 0,982 ммоль) подвергали взаимодействию с этил 2-хлороксазол-4-карбоксилатом (125 мг, 0,892 ммоль), используя карбонат натрия (283 мг, 2,676 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (65 мг, 0,089 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (5/1 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 20%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 43,9%). ЖХМС:  $m/z=292,3$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксилат (200 мг, 0,784 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (50 мг, 1,176 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (5/2/1 мл), при КТ в течение 1 часа, получая указанное в заголовке соединение (206 мг, 100%). ЖХМС:  $m/z=263,9$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 17: Синтез 5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты**



**Стадия 1: Получение метил 5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксилата**

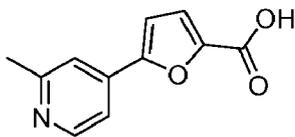
Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 7 примера 1, метил 5-бромтиофен-2-карбоксилат (460 мг, 2,08 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином (680 мг, 3,10 ммоль), используя калия карбонат (576 мг, 4,17 ммоль) ТВАВ (100 мг, 0,310 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (108 мг, 0,1538 ммоль) в смеси диоксан/вода (10/3 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (552 мг, 91%). ЖХМС:  $m/z=234,0$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, 5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат (550 мг, 2,36 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (200 мг, 4,72 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (10/5/5 мл), при температуре 50°C

в течение 15 мин, получая указанное в заголовке соединение (501 мг, 97%). ЖХМС:  $m/z=220,0$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 18: Синтез 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты**



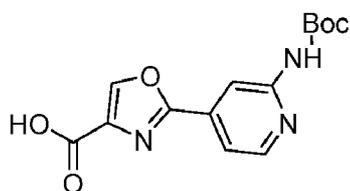
**Стадия 1: Получение метил 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксилата**

Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 7 примера 1, метил 5-бромфуран-2-карбоксилат (214 мг, 1,0406 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином (340 мг, 1,561 ммоль), используя калия карбонат (288 мг, 2,08 ммоль) ТВАВ (50 мг, 0,156 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (54 мг, 0,078 ммоль) в смеси диоксан/вода (10/3 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (301 мг, 89%). ЖХМС: 100%,  $m/z=217,8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, метил 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксилат (300 мг, 1,38 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (116 мг, 2,76 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (10/5/5 мл), при температуре 50°C в течение 0,25 час, получая указанное в заголовке соединение (260 мг, 92,8%). ЖХМС: 100%,  $m/z=204,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 19: Синтез 2-(2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**



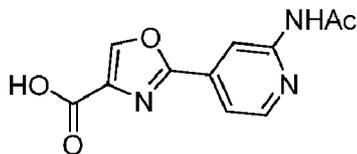
**Стадия 1: Получение этил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксилата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, трет-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (487 мг, 1,5223 ммоль) подвергали взаимодействию с этил 2-хлороксазол-4-карбоксилатом (165 мг, 1,1710 ммоль), используя карбонат натрия (373 мг, 3,5131 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (43 мг, 0,0585 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (10/5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 43,9%). ЖХМС: m/z=278,0 (M+1-трет-бутил)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксилат (145 мг, 0,4349 ммоль) подвергали гидролизу, используя 10%-ный раствор гидроксида натрия (1 мл) в смеси ТГФ/метанол/вода (10/5/2 мл), при КТ в течение 10 мин, получая указанное в заголовке соединение (75 мг, 56,81%). ЖХМС: m/z: 250,0 (M+1-de-трет-бутил)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 20: Синтез 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты**



**Стадия 1: Получение этил 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксилата**

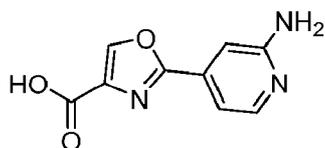
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, N-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (2,78 г, 10,04 ммоль) подвергали взаимодействию с этил 2-хлороксазол-4-карбоксилатом (1 г, 7,09 ммоль), используя карбонат натрия (106 мг, 21,2

ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (259 мг, 0,354 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (30/5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (680 мг, 36%). ЖХМС:  $m/z$ : 276,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислоты**

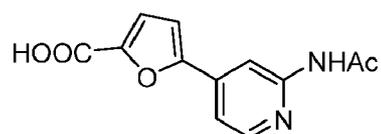
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксилат (500 мг, 1,81 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (84 мг, 2 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (10/1/5 мл), при КТ в течение 4 час, получая указанное в заголовке соединение (360 мг, 81,08%). ЖХМС:  $m/z$ : 248,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 21: Синтез 2-(2-аминопиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислоты**



Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксилат (продукт со стадии 1 получения промежуточного соединения 20) (900 мг, 3,27 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (329 мг, 7,85 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (30/1/5 мл), при КТ в течение 4 час, получая указанное в заголовке соединение (750 мг, 96%). ЖХМС:  $m/z$ : 206,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 22: Синтез 5-(2-ацетамидопиридин-4-ил) фуран-2-карбоновой кислоты**



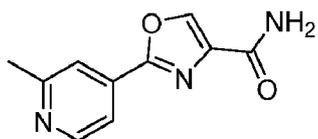
**Стадия 1: Получение метил 5-(2-ацетамидопиридин-4-ил) фуран-2-карбоксилата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, N-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (1,91 г, 7,317 ммоль) подвергали взаимодействию с метил 5-бромфуран-2-карбоксилатом (1 г, 4,87 ммоль), используя карбонат натрия (1,54 г, 14,61 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (178 мг, 0,243 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (20/4 мл), при температуре 80°C в течение 3 час, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали путем флэш хроматографии, используя 35%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (451 мг, 35,6%). ЖХМС: m/z: 261,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(2-ацетамидопиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 получения промежуточного соединения 5, этил 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксилат (450 мг, 1,73 ммоль) подвергали гидролизу, используя гидроксид лития (73 мг, 1,73 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (10/5/5 мл), при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (396 мг, 93,17%). ЖХМС: m/z: 247,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 23: Синтез 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



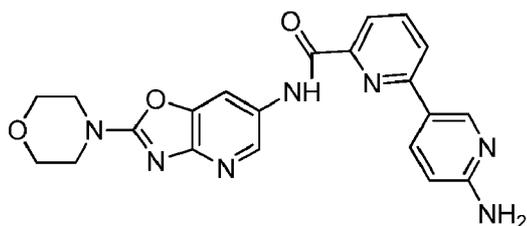
К раствору 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты (WO2011/043371) (0,25 г, 1,22 ммоль) в ДМФ добавляли хлорид аммония (0,131 г, 2,45 ммоль), EDCI·HCl (0,351 г, 1,83 ммоль), НОВТ (0,248 г, 1,83 ммоль) и DIPEA (0,790 г, 6,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 час при комнатной температуре и разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,180 г, 75%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,65 (д, 1H), 7,81–7,79 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 2,55 (с, 3H); МС (ES):  $m/z$ : 204 (M+1)<sup>+</sup>; ВЭЖХ: 93,5%.

#### ПРИМЕРЫ

##### Пример 1

6'-Амино-N-(2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид



##### Стадия 1: Получение оксазоло[4.5-b]пиридин-2-тиола

Раствор 2-аминопиридин-3-ола (5,0 г, 45,45 ммоль) и этилксантата калия (8,0 г, 49,99 ммоль) в пиридине (50 мл) нагревали при температуре 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли ледяную воду и подкисляли конц. HCl. Твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 86,95%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,24–8,22 (д, 1H), 7,90–7,87 (д, 1H), 7,30–7,26 (м, 1H). ЖХМС:  $m/z$ : 153,0 (M+1)<sup>+</sup>.

##### Стадия 2: Получение 2-(метилтио)оксазоло[4.5-b]пиридина

В перемешиваемый раствор оксазоло[4.5-b]пиридин-2-тиола (3,0 г, 19,73 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли карбонат калия (3,81 г, 27,62 ммоль) и метилйодид (3,08 г, 21,71 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетат (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 93,75%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,46–8,44 (д, 1H), 7,71–7,68 (д, 1H), 7,20–7,15 (м, 1H), 2,81 (с, 3H). ЖХМС:  $m/z$ : 167,0 (M+1)<sup>+</sup>.

##### Стадия 3: Получение 2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридина

К раствору 2-(метилтио)оксазоло[4.5-b]пиридина (2,0 г, 12,12 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли морфолин (5 мл) и нагревали

при температуре 75°C в течение ночи. Растворитель отгоняли с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 83,3%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 8,20-8,10 (д, 1H), 7,80-7,70 (д, 1H), 7,15-7,00 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 4H), 3,63-3,52 (м, 4H). ЖХМС: m/z: 206,5 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

К раствору 2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридина (1,0 г, 4,854 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл), добавляли дымящую азотную кислоту (6 мл) и нагревали при температуре 100°C в течение 4 час. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли лед и отфильтровывали твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 66,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 9,11-9,10 (д, 1H), 8,567-8,560 (д, 1H), 3,75 (с, 8H). ЖХМС: m/z: 250,9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение 2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

К раствору 2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина (700 мг, 2,8 ммоль) в ТГФ добавляли хлорид аммония (2,37 г, 44,80 ммоль) в воде (5 мл) и порошок цинка (1,82 г, 28,0 ммоль) и перемешивали при температуре 50°C в течение 1 часа. Катализатор фильтровали через Целит®, экстрагировали DCM (2×100 мл) и растворитель отгоняли, что давало указанное в заголовке соединения (600 мг, 97,4%). ЖХМС: m/z: 221,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 6: Получение 6-бром-N-(2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) пиколинамида**

Раствор 2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амина (600 мг, 2,727 ммоль), 6-бромпиколиновой кислоты (661 мг, 3,27 ммоль), EDCI·HCl (797 мг, 4,09 ммоль), HOBT (552 мг, 4,09 ммоль), DIPEA (1,05 г, 8,181 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили ледяной водной и соединение экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный сырой продукт фильтровали, используя колоночную хроматографию на силикагеле 60-120, и соединение элюировали, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве

элюента, с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 31,8%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,79 (с, 1H), 8,46-8,45 (д, 1H), 8,32-8,31 (д, 1H), 8,26-8,23 (д, 1H), 7,82-7,68 (м, 2H), 3,85-3,67 (м, 8H). ЖХМС: m/z: 405,6 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 7: Получение трет-бутил (6-((2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил) - [2,3'-бипиридин]-6'-ил) карбамата**

В герметически закрытую пробирку помещали 6-бром-N-(2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (350 мг, 0,866 ммоль), трет-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (360 мг, 1,126 ммоль) (промежуточное соединение 1), карбонат натрия (275 мг, 2,598 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (31 мг, 0,043 ммоль) и нагревали при температуре 95°C в течение ночи. Растворитель отгоняли. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 67,11%). ЖХМС: m/z: 517,7 (M+1)<sup>+</sup>.

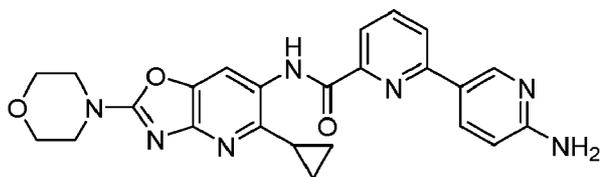
**Стадия 8: 6'-Амино-N-(2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) - [2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид**

К раствору трет-бутил (6-((2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил) - [2,3'-бипиридин]-6'-ил) карбамата (300 мг, 0,580 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. После завершения реакции продукт далее очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (34 мг, 14,05%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  10,06 (с, 1H), 8,96-8,95 (д, 1H), 8,58-8,44 (д, 1H), 8,44-8,40 (дд, 1H), 8,31-8,30 (д, 1H), 8,11-7,95 (м, 3H), 6,59-6,56 (д, 1H), 6,38 (с, 2H), 3,75-3,66 (м, 8H). ЖХМС: 98,20%, m/z=418,1 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,32%.

**Пример 2**

Гидрохлорид 6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида



.HCl

#### Стадия 1: Получение 2-амино-6-хлорпиридин-3-ола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 6-хлор-2-нитропиридин-3-ол (35 мг, 0,201 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (65 мг, 1,005 ммоль) и хлорида аммония (54 мг, 1,005 ммоль) в ТГФ (2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (25 мг, 89%). ЖХМС: m/z: 145,2 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Стадия 2: Получение 5-хлороксазоло[4.5-b]пиридин-2-тиола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 1, 2-амино-6-хлорпиридин-3-ол (25 мг, 0,173 ммоль) циклизовали, используя этилксантат калия (33 мг, 0,208 ммоль) в пиридине (1 мл), с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 78%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7,94-7,90 (д, 1H), 7,38-7,35 (д, 1H). ЖХМС: m/z: 187,1 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Стадия 3: Получение 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4.5-b]пиридина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 1, 5-хлороксазоло[4.5-b]пиридин-2-тиол (620 мг, 3,33 ммоль) подвергали метилированию, используя карбонат калия (689 мг, 4,99 ммоль) и метилйодид (567 мг, 3,99 ммоль) в этилацетате (10 мл), с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 90%). ЖХМС: m/z: 201,1 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Стадия 4: Получение 5-хлор-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4.5-b]пиридин подвергали реакции замещения, используя морфолин (2 мл) и ТГФ

(10 мл), с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 88%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,82-7,80 (д, 1H), 7,08-7,06 (д, 1H), 3,74-3,64 (м, 8H). ЖХМС: m/z: 240,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 1, 5-хлор-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин (50 мг) нитровали, используя уксусную кислоту (0,2 мл) и дымящую азотную кислоту (0,1 мл), при температуре 100°C в течение 2 час с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 43%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,60 (с, 1H), 3,72 (с, 8H)<sup>+</sup>.

**Стадия 6: Получение 5-циклопропил-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридин (25 мг, 0,088 ммоль) подвергали взаимодействию с циклопропилбороновой кислотой (9 мг, 0,105 ммоль), используя карбонат калия (24 мг, 0,176 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 мг, 0,004 ммоль) в ксилоле (2 мл), что давало сырой продукт (50 мг). ЖХМС: m/z: 291,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 7: Получение 5-циклопропил-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-циклопропил-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридин (220 мг, 0,758 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (394 мг, 6,068 ммоль) и хлорида аммония (327 мг, 6,068 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (5 мл/1 мл/0,5 мл), что давало указанное в заголовке соединения (160 мг, 84%). ЖХМС: m/z: 261,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 8: Получение 6-бром-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-ил) пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-циклопропил-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,384 ммоль) подвергали взаимодействию

с 6-бромпиколиновой кислотой (85 мг, 0,423 ммоль), используя EDCI·HCl (110 мг, 0,576 ммоль), HOBT (77 мг, 0,576 ммоль), TEA (0,22 мл, 1,538 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 44%). ЖХМС: m/z: 444,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 9: Получение трет-бутил (6-((5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 6-бром-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (75 мг, 0,169 ммоль) подвергали взаимодействию с трет-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбаматом (65 мг, 0,203 ммоль) (промежуточное соединение 1), используя карбонат натрия (53 мг, 0,507 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 мг, 0,0084 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединения (50 мг, 54%). ЖХМС: m/z: 558,2 (M+1)<sup>+</sup>.

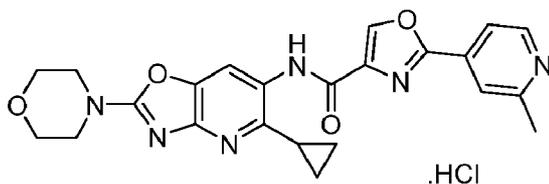
**Стадия 10: Получение 6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (6-((5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)карбамат (50 мг, 0,089 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединения (40 мг, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 10,78 (с, 1H), 9,059-9,055 (д, 1H), 8,93-8,90 (дд, 1H), 8,40-8,25 (ушир. с, 2H), 8,21-8,20 (д, 1H), 8,15-8,11 (т, 1H), 8,07-8,05 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,12-7,09 (д, 1H), 3,71-3,60 (м, 8H), 2,20-2,16 (м, 1H), 0,91-0,87 (м, 4H). ЖХМС: 96,48%, m/z=458,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,7%.

## Пример 3

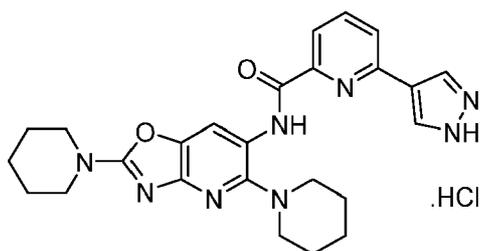
Гидрохлорид N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамида



Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 7 примера 2) (60 мг, 0,23 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метил-пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (71 мг, 0,396 ммоль), используя EDCI·HCl (66 мг, 0,396 ммоль), HOBT (46 мг, 0,396 ммоль), TEA (0,13 мл, 0,923 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, что давало указанное в заголовке соединение (20 мг, 20%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10,22 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,85-8,83 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14-8,13 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 3,71-3,59 (м, 8H), 2,63 (с, 3H), 2,17-2,14 (м, 1H), 0,89-0,86 (м, 4H). ЖХМС: 93,91%,  $m/z=447,1$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 99,0%.

Пример 4: Гидрохлорид N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида



Стадия 1: Получение 5-хлор-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 3 примера 2) (3 г, 14,95 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (8 мл) и ТГФ (30 мл), с получением указанного в заголовке соединения (3г, 90%). ЖХМС:  $m/z=238,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-хлор-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 20, 5-хлор-2-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин (4 г, 168 ммоль) нитровали, используя нитрат калия (3,4 г, 337 ммоль) и конц. серную кислоту (20 мл) при КТ в течение 3 час с получением сырого указанного в заголовке соединения (4 г). **ЖХМС:** m/z=283,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 6-нитро-2,5-ди(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридина**

Смесь 5-хлор-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридина (продукт со стадии 5 примера 2) (300 мг, 1,056 ммоль) нагревали с пиперидином (3 мл) при температуре 100°C в течение 2 час. Реакцию гасили ледяной водной и отфильтровывали твердое вещество, что давало указанное в заголовке соединение (300 мг, 86%). **ЖХМС:** m/z: 332,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 2,5-ди(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 6-нитро-2,5-ди(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин (300 мг, 0,90 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (468 мг, 7,207 ммоль) и хлорида аммония (389 мг, 7,207 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (5 мл/1 мл/0,5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (250 мг, 92%). **ЖХМС:** m/z: 302,4 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил) пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (100 мг, 0,33 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил) пиколиновой кислотой (промежуточное соединение 3) (108 мг, 0,396 ммоль), используя EDCI·HCl (94 мг, 0,495 ммоль), HOBT (66 мг, 0,495 ммоль), TEA (0,2 мл, 1,324 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением

сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 55%). ЖХМС: m/z: 557,4 (M+1)<sup>+</sup>.

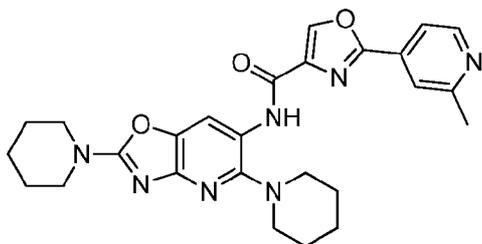
**Стадия 6: Получение гидрохлорида N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид (100 мг, 0,179 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле, что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (40 мг, 50%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 10,8 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04-7,94 (м, 3H), 3,62 (с, 4H), 2,94 (с, 4H), 1,75 (с, 4H), 1,62-1,55 (м, 8H). ЖХМС: 97,91%, m/z=473,5 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,5%.

**Пример 5**

**N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

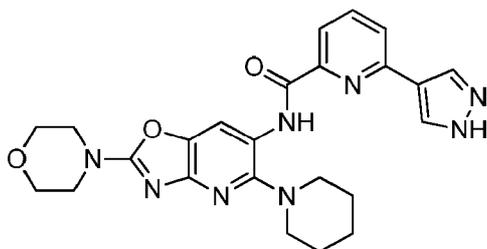


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 4) (100 мг, 0,33 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (74 мг, 0,363 ммоль), используя EDCI·HCl (94 мг, 0,495 ммоль), HOBT (66 мг, 0,495 ммоль), TEA (0,2 мл, 1,324 ммоль) в DMF (2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (30 мг, 20%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,98 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,91-8,89 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09-8,08 (д, 1H), 3,61 (м, 7H), 2,98 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,81 (с, 3H), 1,61 (с, 7H). ЖХМС: 100%,  $m/z=488,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 92,1%.

### Пример 6

**N-(2-Морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид**



**Стадия 1: Получение 2-морфолино-6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридина**

К раствору 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина (продукт со стадии 5 примера 2) (30 мг, 0,1056 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли пиперидин (11 мг, 0,126 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили ледяной водной и экстрагировали этилацетатом (2x10 мл), сушили над сульфатом натрия и растворитель отгоняли, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 89%). ЖХМС:  $m/z$ : 334,5 (M+1) $^+$ .

**Стадия 2: Получение 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 2-морфолино-6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин (300 мг, 0,900 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (468 мг, 7,207 ммоль) и хлорида аммония (389 мг, 7,207 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл/1 мл/0,5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (260 мг, 96%). ЖХМС:  $m/z$ : 304,1 (M+1) $^+$ .

**Стадия 3: Получение N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-

b]пиридин-6-амин (90 мг, 0,297 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислотой (промежуточное соединение 3) (97 мг, 0,356 ммоль), используя EDCI·HCl (85 мг, 0,445 ммоль), HOBT (60 мг, 0,445 ммоль), TEA (0,2 мл, 1,188 ммоль) в ДМФ (4 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 38%). **ЖХМС:** m/z: 559,6 (M+1)<sup>+</sup>.

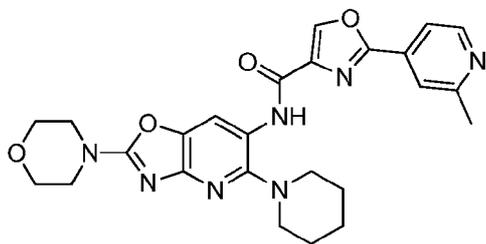
**Стадия 4: Получение N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид (60 мг, 0,107 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (50 мг, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 10,80 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 8,05-7,93 (м, 3H), 3,76-3,62 (м, 8H), 2,98 (с, 4H), 1,76 (с, 4H), 1,54 (с, 2H). **ЖХМС:** 92,69%, m/z=475,5 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 90,31%.

**Пример 7**

**2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



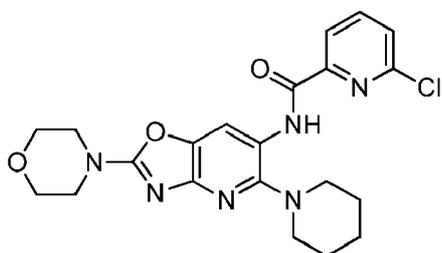
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (100 мг, 0,331 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (81 мг, 0,397 ммоль), используя EDCI·HCl (94 мг, 0,496 ммоль), HOBT (66 мг, 0,496 ммоль), TEA

(0,2 мл, 1,302 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 22%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,80 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,90-8,88 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06-8,04 (д, 1H), 3,72-3,61 (м, 8H), 2,96 (с, 4H), 2,73 (с, 3H), 1,81 (с, 4H), 1,63 (с, 2H). ЖХМС: 81,6%,  $m/z=490,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 94,3%.

#### Пример 8

**6-Хлор-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**

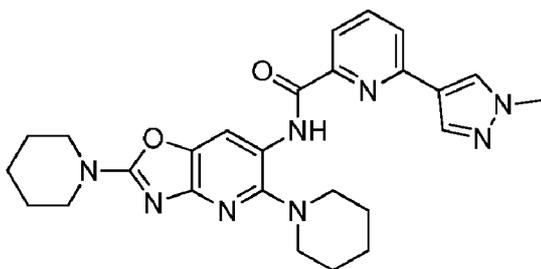


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (70 мг, 0,2317 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-хлорпиколиновой кислотой (44 мг, 0,278 ммоль), используя EDCI·HCl (66 мг, 0,347 ммоль), НОВt (46 мг, 0,347 ммоль), ТЕА (0,2 мл, 0,926 ммоль) в ДМФ (4 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 35%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  10,60 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,15-8,14 (т, 2H), 7,84-7,81 (м, 1H), 3,77-3,60 (м, 8H), 2,93-2,10 (т, 4H), 1,81 (с, 4H), 1,58 (с, 2H). ЖХМС: 99,3%,  $m/z=443,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 93,0%.

#### Пример 9

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид**

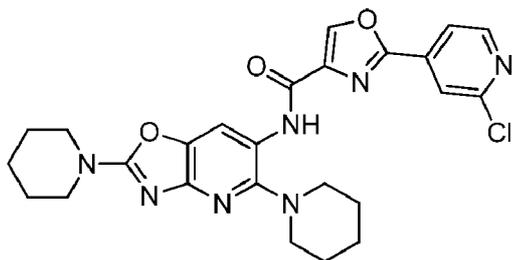


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 4) (75 мг, 0,2483 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислотой (промежуточное соединение 4) (61 мг, 0,298 ммоль), используя EDCI·HCl (72 мг, 0,372 ммоль), HOBT (51 мг, 0,372 ммоль), DIPEA (0,17 мл, 0,9933 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (41 мг, 33,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 10,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,06-8,02 (т, 1H), 7,98-7,96 (д, 1H), 7,92-7,91 (д, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,63 (с, 4H), 2,94 (с, 4H), 1,76 (с, 4H), 1,63 (с, 6H), 1,55 (с, 2H). ЖХМС: 98,9%, m/z=487,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 94,0%.

#### Пример 10

2-(2-Хлорпиридин-4-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-*b*]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид



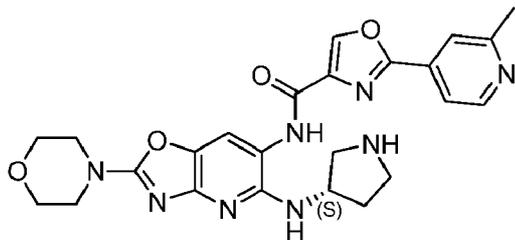
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 4) (75 мг, 0,2483 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-хлорпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (71 мг, 0,298 ммоль), используя EDCI·HCl (72 мг, 0,372 ммоль), HOBT (51 мг, 0,372 ммоль), DIPEA (0,17 мл, 0,9933 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого

продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, что давало указанное в заголовке соединение (62 мг, 45,9%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  8,82 (с, 1H), 8,64-8,62 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04-8,03 (д, 1H), 3,81 (с, 8H), 2,06-1,96 (м, 4H), 1,79 (с, 8H). **ЖХМС**: 84,1%,  $m/z=508,2$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 97,6%.

#### Пример 11

**(S)-2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил 3-((2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата**

Раствор 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина (300 мг, 1,0563 ммоль) (S)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (237 мг, 1,267 ммоль) и карбоната калия (292 мг, 2,112 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревали при температуре 100°C в течение 2 час. Реакцию гасили ледяной водной и отфильтровывали твердое вещество. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 76,25%). **ЖХМС**:  $m/z$ : 435,4 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил 3-((6-амино-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, (S)-трет-бутил 3-((2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,806 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (422 мг, 6,451 ммоль) и хлорида аммония (691 мг, 12,903 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (240 мг, 71,8%). **ЖХМС**:  $m/z$ : 405,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (S)-трет-бутил 3-((6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-трет-бутил 3-((6-амино-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (115 мг, 0,284 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (70 мг, 0,341 ммоль), используя EDCI·HCl (82 мг, 0,426 ммоль), HOBT (58 мг, 0,426 ммоль), DIPEA (0,199 мл, 1,138 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 59,52%).  
**ЖХМС:** m/z: 591,4 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение (S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, (S)-трет-бутил 3-((6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,169 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (9 мг, 10,84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,91 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,74-8,73 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76-7,74 (д, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,04-4,03 (д, 4H), 3,30-3,00 (м, 7H), 2,70 (с, 3H), 2,40-1,80 (м, 4H), 1,00-0,08 (м, 1H). **ЖХМС:** 100%, m/z=491,3 (M+1)<sup>+</sup>.

**Пример 12**

**6'-Амино-N-(2-морфолинооксазоло [5,4-b] пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид**



### Стадия 1: Получение 3-амино-6-хлорпиридин-2-ола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 6-хлор-3-нитропиридин-2-ол (1,0 г, 5,747 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (3,0 г, 45,977 ммоль) и хлорида аммония (4,92 г, 91,952 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $H_2O$  (20 мл/4 мл/2 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 10%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 60,97%).

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  6,84-6,81 (д, 1H), 6,55-6,52 (д, 1H). ЖХМС: m/z: 145,0 (M+1)<sup>+</sup>.

### Стадия 2: Получение 5-хлороксазоло[5,4-b]пиридин-2-тиола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 1, 3-амино-6-хлорпиридин-2-ол (900 мг, 6,25 ммоль) циклизовали, используя этилксантат калия (1,1 г, 6,875 ммоль) в пиридине (8 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 86,2%). ЖХМС: m/z: 185,0 (M-1)<sup>+</sup>.

### Стадия 3: Получение 5-хлор-2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридина

Смесь 5-хлороксазоло[5,4-b]пиридин-2-тиола (550 мг, 2,956 ммоль) и морфолина (5 мл) нагревали при температуре 110°C в течение ночи. Растворитель отгоняли. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 40%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 28,5%). ЖХМС: m/z: 240,0 (M+1)<sup>+</sup>.

### Стадия 4: Получение 6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид

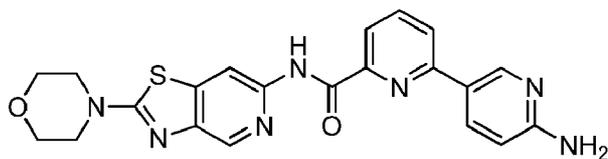
В герметически закрытую пробирку помещали 5-хлор-2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин (76 мг, 0,316 ммоль), трет-бутил

(6-карбамоил-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)карбамат (100 мг, 0,316 ммоль) (промежуточное соединение 2) и карбонат цезия (257 мг, 0,79 ммоль) в толуоле (5 мл) и продували аргоном в течение 10 мин. Добавляли X-Phos (15 мг, 0,32 ммоль) и нагревали при температуре 110°C в течение ночи. Растворитель отгоняли. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента. Затем полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (11 мг, 10,0%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,81 (с, 1H), 8,25-8,24 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,80-7,75 (м, 3H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 8H). ЖХМС: 72,3%,  $m/z=418,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,1%.

### Пример 13

**6'-Амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид**



### Стадия-1: Синтез 6-хлортиазоло[4,5-с]пиридин-2(3H)-тиона

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 1, 4,6-дихлорпиридин-3-амин (1,3 г, 7 ммоль) циклизовали, используя этилксантат калия (2,55 г, 15 ммоль) в ДМФ (25 мл), при температуре 150°C в течение 8 час с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 86,6%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  14,2-14,0 (ушир., 1H), 8,274 (с, 1H), 7,931 (с, 1H); ЖХМС: 100%,  $m/z=201,3$  (M+1)<sup>+</sup>.

### Стадия-2: Синтез 4-(6-хлортиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)морфолина

В суспензию 6-хлортиазоло[4,5-с]пиридин-2(3H)-тиона (0,3 г, 1,16 ммоль) в DCM (4 мл), при температуре 0°C добавляли оксалил хлорид (0,2 мл, 2,38 ммоль) и ДМФ (1,5 мл). Полученной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и

перемешивали в течение 1 час. Реакционную смесь опять охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (0,66 мл, 4,76 ммоль) и морфолин (0,13 мл, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 час и гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/н-гексанс 3:7) с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 39,6%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,47 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 3,74-3,72 (м, 4H), 3,61-3,59 (м, 4H); ЖХМС:  $m/z=256,1$  (M+1) $^+$ .

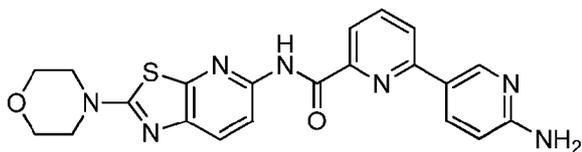
**Стадия-3: Синтез 6'-амино-N-(2-морфолино тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил) - [2,3'-бипиридин] -6-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 12, 4-(6-хлортиазоло[4,5-с] пиридин-2-ил) морфолин (0,081 г, 0,32 ммоль) подвергали взаимодействию с трет-бутил (6-карбамоил-[2,3'-бипиридин]-6'-ил) карбаматом (промежуточное соединение 2) (0,1 г, 0,32 ммоль), используя карбонат цезия (0,21 г, 0,64 ммоль), XantPhos (0,028 г, 0,047ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,015 мг, 0,015 ммоль) в толуоле:диоксан (2:2 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента. Далее полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (0,01 г, 6%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,65 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,85 (дд, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,22-8,13 (м, 4 H), 7,09 (д, 1H), 3,73 (т, 4H), 3,58 (т, 4H). ЖХМС: 100%,  $m/z=434,2$  (M+1) $^+$ .

#### Пример 14

**6'-Амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил) - [2,3'-бипиридин] -6-карбоксамид**



### Стадия 1: Получение 5-хлортиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-тиола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 1, 2,6-дихлорпиридин-3-амин (5 г, 30 ммоль) циклизовали, используя этилксантат калия (9,81 г, 61 ммоль) в NMP (40 мл), при температуре 150°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 92%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  14,10 (ушир. с, 1H), 7,66-7,62 (д, 1H), 7,53-7,48 (д, 1H). ЖХМС:  $m/z$ : 202,9 (M+1) $^+$ .

### Стадия 2: Получение 4-(5-хлортиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил) морфолин

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 4, 5-хлортиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-тиол (5,5 г, 27,22 ммоль) подвергали реакции замещения, используя морфолин (40 мл), с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 58%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  7,83-7,80 (д, 1H), 7,42-7,39 (д, 1H), 3,75-3,71 (м, 4H), 3,61-3,58 (м, 4H). ЖХМС:  $m/z$ : 256,0 (M+1) $^+$ .

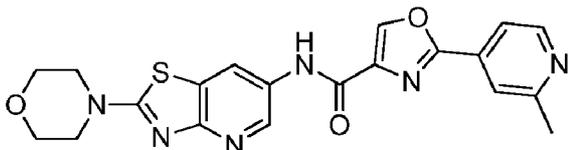
### Стадия 3: Получение 6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-ил) - [2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 12, 6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-ил) - [2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид (200 мг, 0,632 ммоль) подвергали взаимодействию с трет-бутил (6-карбамоил-[2,3'-бипиридин]-6'-ил) карбаматом (промежуточное соединение 2) (177 мг, 0,692 ммоль), используя карбонат цезия (514 мг, 1,582 ммоль), X-Phos (30 мг, 0,063 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 мг, 0,031 ммоль) в толуоле (5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента. Далее полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (13 мг, 5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  10,06 (с, 1H), 9,17-9,16 (д, 1H), 8,64-8,60 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,15-8,13 (д, 1H), 8,04-7,99 (т, 1H), 7,93-7,91 (д, 1H), 7,80-7,69 (м, 4H), 3,75-3,72 (т, 4H), 3,55-3,52 (т, 4H). ЖХМС: 96,5%,  $m/z=434,4$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,1%.

### Пример 15

**2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**



### Стадия 1: Получение тиазоло[4.5-b]пиридин-2-тиола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 1, 3-бромпиридин-2-амин (5gr, 28 ммоль) циклизовали, используя этилксантат калия (9,24gr, 57 ммоль) в NMP (40 мл), при температуре 150°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 88%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,37-8,35 (м, 1H), 8,15-8,12 (м, 1H), 7,32-7,28 (кв, 1H) ЖХМС:  $m/z$ : 169,1 (M+1) $^+$ .

### Стадия 2: Получение 4-(тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 4, тиазоло[4.5-b]пиридин-2-тиол (4,2 г, 25 ммоль) подвергали реакции замещения, используя морфолин (20 мл), при температуре 110°C с получением указанного в заголовке соединения (3г, 55%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,32-8,30 (дд, 1H), 8,22-8,18 (дд, 1H), 7,07-7,03 (кв, 1H), 3,76-3,72 (м, 4H), 3,62-3,59 (м, 4H). ЖХМС:  $m/z$ : 222,3 (M+1) $^+$ .

**Стадия 3: Получение 4-(6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 1, 4-(тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (2,5 г, 11,3 ммоль) нитровали, используя уксусную кислоту (5 мл) и дымящую азотную кислоту (10 мл), при температуре 100°C в течение

ночи с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 50%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,15–9,09 (м, 2H), 3,70–3,60 (ушир. с, 8H).

**Стадия 4: Получение 2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (500 мг, 1,879 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (977 мг, 15,03 ммоль) и хлорида аммония (812 мг, 15,03 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (430 мг, 97%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  7,75–7,74 (д, 1H), 7,36–7,35 (д, 1H), 5,10–5,05 (ушир. с, 2H), 3,73–3,70 (м, 4H), 3,48–3,34 (м, 4H). ЖХМС: m/z: 237,4 (M+1)<sup>+</sup>.

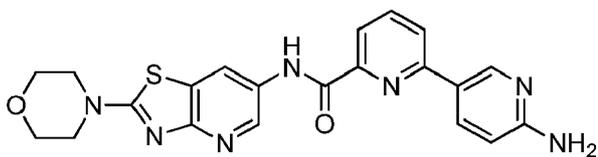
**Стадия 5: Получение 2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (110 мг, 0,466 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (95 мг, 0,466 ммоль), используя EDCI·HCl (133 мг, 0,699 ммоль), HOBT (94 мг, 0,69 ммоль), DIPEA (0,2 мл, 1,165 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60–120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента. Сырой продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (28 мг, 15%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  10,45 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,70–8,63 (д, 1H), 8,65–8,62 (дд, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,80–7,75 (д, 1H), 3,77–3,72 (т, 4H), 3,62–3,60 (т, 4H), 2,60 (с, 3H). ЖХМС: 100%, m/z=423,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,9%.

**Пример 16**

**6'-Амино-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 6-бром-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 15) (320 мг, 1,35 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-бромпиколиновой кислотой (356 мг, 1,76 ммоль), используя EDCI·HCl (698 мг, 5,4 ммоль), HOBT (239 мг, 1,76 ммоль), DIPEA (338 мл, 1,76 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 43,9%). ЖХМС: m/z: 421,6 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение трет-бутил (6-((2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил) - [2,3'-бипиридин] -6'-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 6-бром-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (250 мг, 0,59 ммоль) подвергали взаимодействию с трет-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбаматом (151 мг, 0,71 ммоль) (промежуточное соединение 1), используя карбонат натрия (188 мг, 1,77 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 мг, 0,029 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (8 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографа Combiflash, используя 0,2-2,0% метанол в хлороформе в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединения (120 мг, 37,8%). ЖХМС: m/z: 534,2 (M+1)<sup>+</sup>.

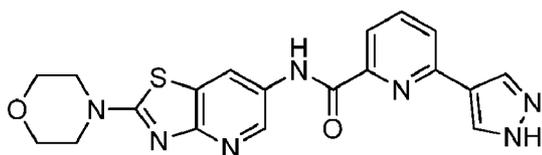
**Стадия 3: Получение 6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) - [2,3'-бипиридин] -6-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (6-((2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил) - [2,3'-бипиридин] -6'-ил)карбамат (120 мг, 0,22 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя ТФУ (12 мл), что давало указанное в заголовке соединения (80 мг, 82%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  10,65 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45-8,42 (д, 1H), 8,08-7,95 (м, 3H), 6,59-6,56 (д, 1H), 6,38 (с, 2H), 3,76-3,74 (т, 4H), 3,63-3,62 (т, 4H).  
**ЖХМС**: 98,9%,  $m/z=434,1$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 95,9%.

#### Пример 17

**N-(2-Морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил) пиколинамид**

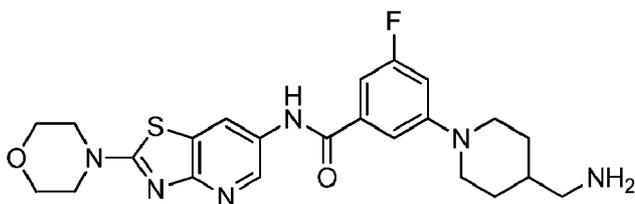


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 6-бром-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (продукт со стадии 1 примера 16) (200 мг, 0,477 ммоль) подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (111 мг, 0,572 ммоль), используя карбонат натрия (151 мг, 1,431 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (35 мг, 0,0477 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента. Далее его очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, получая указанное в заголовке соединение (14 мг, 8%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  13,2 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,70-8,60 (м, 3H), 8,40 (с, 1H), 8,02-7,91 (м, 3H), 3,76-3,74 (т, 4H), 3,62-3,60 (т, 4H). **ЖХМС**: 100%,  $m/z=408,1$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 97,9%.

#### Пример 18

**3-(4-(Аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)бензамид**



**Стадия 1: трет-Бутил ((1-(3-фтор-5-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 15) (60 мг, 0,254 ммоль) подвергали взаимодействию с 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензойной кислотой (промежуточное соединение 5) (98 мг, 0,279 ммоль), используя EDCI·HCl (72 мг, 0,381 ммоль), HOBT (52 мг, 0,381 ммоль), DIPEA (98 мг, 0,762 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 90,2%). **ЖХМС:** m/z: 571,2 (M+1)<sup>+</sup>.

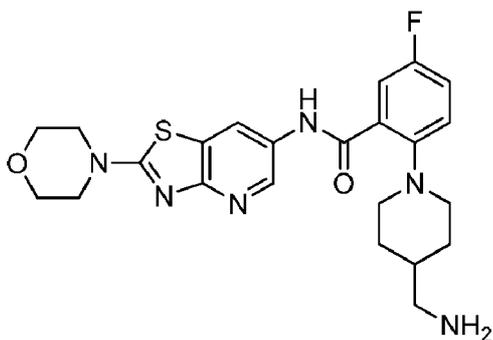
**Стадия 2: 3-(4-(Аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)бензамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил ((1-(3-фтор-5-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат (130 мг, 0,228 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (4,7 мл) с получением сырого соединения. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, получая указанное в заголовке соединение (55 мг, 47,8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 10,74 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,14-7,01 (м, 2H), 3,69-3,68 (м, 6H), 2,83-2,73 (м, 5H), 2,27 (с, 1H), 1,85-1,81 (м, 4H), 1,30-1,23 (м, 3H). **ЖХМС:** 100%, m/z=471,5 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 97,9%.

#### Пример 19

**2-(4-(Аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)бензамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил ((1-(4-фтор-2-((2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 15) (100 мг, 0,423 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-фторбензойной кислотой (промежуточное соединение 6) (164 мг, 0,466 ммоль), используя EDCI·HCl (121 мг, 0,65 ммоль), HOBT (85 мг, 0,635 ммоль), TEA (0,3 мл, 1,694 ммоль) в ДМФ (4 мл), с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 21%). **ЖХМС:** *m/z*: 571,3 (M+1)<sup>+</sup>.

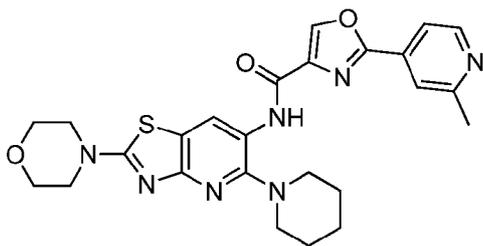
**Стадия 2: Получение гидрохлорида 2-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)бензамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил ((1-(4-фтор-2-((2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат (50 мг, 0,087 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (4,7 мл), что давало указанное в заголовке соединение (40 мг, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 11,93 (с, 1H), 8,87-8,86 (д, 1H), 8,70-8,69 (д, 1H), 8,20-7,98 (м, 3H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 3,77-3,75 (т, 4H), 3,75-3,67 (т, 4H), 3,22-3,19 (м, 2H), 2,82-2,72 (м, 4H), 1,89-1,85 (м, 3H), 1,40-1,36 (м, 2H). **ЖХМС:** 100%, *m/z*=471,3 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 96,8%.

**Пример 20**

2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид



### Стадия 1: Получение 5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин-2-тиола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 1, 3-бром-6-хлорпиридин-2-амин (1,8 г, 8,653 ммоль) циклизовали, используя этилксантат калия (2,35 г, 14,71 ммоль) в NMP (5 мл), при температуре 165°C в течение ночи с получением сырого продукта (2,0 г). ЖХМС: m/z: 202,9 (M+1)<sup>+</sup>.

### Стадия 2: Получение 5-хлор-2-(метилтио)тиазоло[4.5-b]пиридина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 1, 5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин-2-тиол (2 г, 9,850 ммоль) подвергали метилированию, используя карбонат калия (2,71 г, 19,7 ммоль) и метилйодид (2,1 г, 14,775 ммоль) в этилацетате (10 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 20%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 23,8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 8,02-8,00 (д, 1H), 7,37-7,24 (м, 2H), 2,85 (с, 3H).

### Стадия 3: Получение 4-(5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-(метилтио)тиазоло[4.5-b]пиридин (500 мг, 2,314 ммоль) подвергали реакции замещения, используя морфолин (1 мл) и ТГФ (1 мл), с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 76,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,82-7,80 (д, 1H), 7,04-7,01 (д, 1H), 3,84-3,83 (м, 4H), 3,75-3,71 (м, 4H). ЖХМС: m/z: 256,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Нитрат калия (266 мг, 2,64 ммоль) добавляли к раствору 4-(5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (450 мг, 1,764 ммоль) в конц. серной кислоте (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. В реакционную массу добавляли ледяную воду и отфильтровывали твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 86,0%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,06 (с, 1H), 3,75 (с, 8H). ЖХМС: m/z: 301,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение 4-(6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 6, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (450 мг, 1,50 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (0,5 мл) в ТГФ (5 мл), 75°C в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (450 мг, 85,7%). ЖХМС: m/z: 350,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 6: Получение 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (400 мг, 1,142 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (600 мг, 9,136 ммоль) и хлорида аммония (1,0 г, 18,272 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (10/2 мл/1 мл), что давало сырой продукт (400 мг). ЖХМС: m/z: 320,25 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 7: Получение 2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

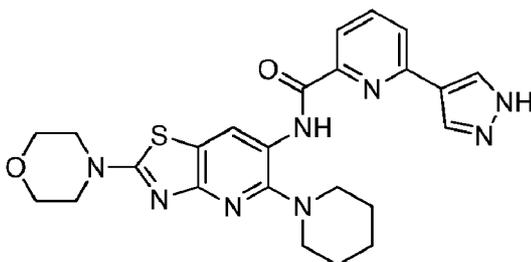
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,313 ммоль) подвергали взаимодействию

с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты (64 мг, 0,313 ммоль), используя EDCI·HCl (90 мг, 0,47 ммоль), HOBT (64 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (101 мг, 0,782 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 47,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,80 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,90-8,88 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,07-8,06 (м, 1H), 3,73-3,72 (т, 4H), 3,60-3,58 (т, 4H), 3,03-2,90 (т, 4H), 2,66 (с, 3H), 1,88-1,79 (т, 4H), 1,65-1,58 (м, 2H). **ЖХМС**: 90,4%,  $m/z=506,3$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 92,6%.

### Пример 21

**N-(2-Морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида**



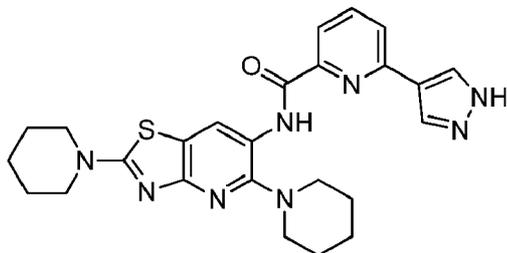
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (100 мг, 0,313 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислоты (промежуточное соединение 3) (90 мг, 0,313 ммоль), используя EDCI·HCl (90 мг, 0,47 ммоль), HOBT (64 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (101 мг, 0,782 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого конденсированного продукта. Используя те же условия реакции, какие описаны на стадии 8 примера 1, вышеописанный сырой продукт подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл) с получением сырого соединения. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 43,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 8,05-7,98 (м, 3H), 3,73-3,58 (м, 8H), 2,99-2,90

(м, 4H), 1,75-1,68 (м, 4H), 1,54-1,48 (м, 2H). ЖХМС: 85,0%,  
m/z=491,3 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,7%.

### Пример 22

**N- (2,5-Ди (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) -6- (1H-пиразол-4-ил) пиколинамид**



**Стадия 1: Получение 5-хлор-2- (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2- (метилтио) тиазоло [4.5-b] пиридин (450 мг, 2,314 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (1 мл) и ТГФ ( мл), при температуре 75°C в течение 2 час с получением сырого продукта (500 мг). ЖХМС: m/z: 254,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-хлор-6-нитро-2- (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридина**

Нитрат калия (71 мг, 2,657 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-2- (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридина (450 мг, 1,771 ммоль) в конц. серной кислоте (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. В К реакционной массе добавляли ледяную воду и отфильтровывали твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 75,5%). ЖХМС: m/z: 299,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 6-нитро-2,5-ди (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 6, 5-хлор-6-нитро-2- (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин (400 мг, 1,337 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (2,0 мл) в ТГФ (5 мл), при температуре 75°C в течение 30 мин с получением сырого продукта (400 мг). ЖХМС: m/z: 348,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 6-нитро-2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин (400 мг, 1,149 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (597 мг, 9,192 ммоль) и хлорида аммония (974 мг, 18,384 ммоль) в ТГФ (10 мл), что давало сырой продукт (320 мг). ЖХМС: m/z: 318,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,315 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиколиновой кислотой (промежуточное соединение 3) (77 мг, 0,378 ммоль), используя EDCI·HCl (90 мг, 0,472 ммоль), HOBT (63 мг, 0,472 ммоль), DIPEA (101 мг, 0,787 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта (140 мг). ЖХМС: m/z: 573,3 (M+1)<sup>+</sup>.

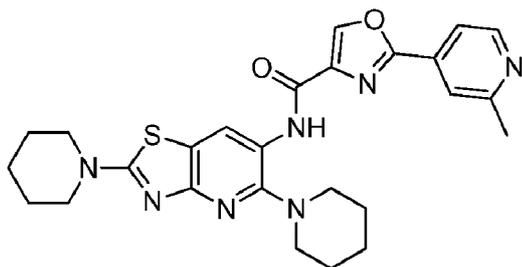
**Стадия 6: Получение N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиколинамид (140 мг, 0,244) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), с получением сырого соединения. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 32,3%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 8,94 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,17-8,03 (м, 3H), 3,90-3,82 (м, 4H), 3,33-3,32 (м, 4H), 1,90-1,83 (м, 10H), 1,69-1,68 (м, 2H). ЖХМС: 99,0%, m/z=489,5 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,2%.

**Пример 23**

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

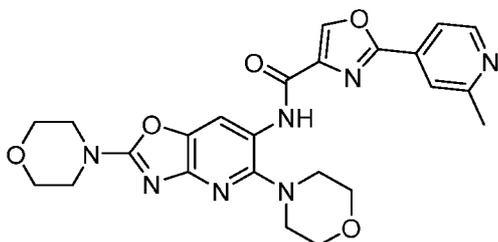


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 22) (100 мг, 0,315 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (77 мг, 0,378 ммоль), используя EDCI·HCl (90 мг, 0,472 ммоль), HOBT (63 мг, 0,472 ммоль), DIPEA (101 мг, 0,787 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (45 мг, 26,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  9,00 (с, 1H), 8,96-8,94 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52-8,50 (д, 1H), 3,90-3,81 (м, 4H), 3,50-3,41 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 1,89-1,75 (м, 12H). ЖХМС: 80,0%,  $m/z=504,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,4%.

**Пример 24**

**N-(2,5-Диморфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 2,5-диморфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 4, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (175 мг, 0,6147 ммоль) нагревали с морфолином (2 мл) при температуре 110°C в течение 3 час. Растворитель отгоняли с получением сырого продукта.

Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 92,23%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,14 (с, 1H), 3,84-3,81 (м, 12H), 3,49-3,45 (м, 4H). ЖХМС:  $m/z=336,0$  (M+1)<sup>+</sup>.

### Стадия 2: Получение 2,5-диморфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 2,5-диморфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (190 мг, 0,5666 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (297 мг, 4,5329 ммоль) и хлорида аммония (485 мг, 9,0659 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (150 мг, 86,70%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  6,97 (с, 1H), 3,87-3,66 (м, 14H), 3,12-3,10 (т, 4H). ЖХМС:  $m/z=306,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

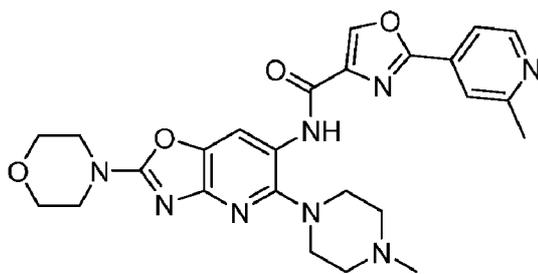
### Стадия 3: Получение гидрохлорида N-(2,5-диморфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-диморфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (70 мг, 0,229 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (56 мг, 0,275 ммоль), используя  $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$  (66 мг, 0,343 ммоль),  $\text{HOBT}$  (47 мг, 0,343 ммоль),  $\text{DIPEA}$  (0,16 мл, 0,917 ммоль) в ДМФ (2 мл), что давало сырой продукт. Его затем обрабатывали раствором  $\text{HCl}$  в метаноле с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 50,41%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  8,90-8,88 (м, 2H), 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,5 (д, 1H), 3,99-3,95 (т, 4H), 3,84-3,83 (т, 4H), 3,78-3,76 (т, 4H), 3,20-3,18 (т, 4H), 2,92 (с, 3H). ЖХМС:  $m/z=492,0$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,10%.

### Пример 25

N-(5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



**Стадия 1: Получение 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 4, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (175 мг, 0,6147 ммоль) нагревали с N-метилпиперазином (185 мг, 1,844 ммоль) при температуре 75°C в течение 3 час. Растворитель отгоняли с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 93,45%).  $m/z=349,3$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (200 мг, 0,5747 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (301 мг, 4,5977 ммоль) и хлорида аммония (492 мг, 9,1954 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (150 мг, 81,96%). ЖХМС:  $m/z=319,4$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение гидрохлорида N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

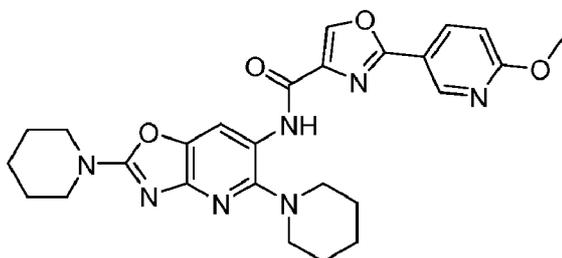
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (70 мг, 0,2198 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (54 мг, 0,2638 ммоль), используя EDCI·HCl (64 мг, 0,3298 ммоль), HOBT (45 мг, 0,3298 ммоль), DIPEA (0,145 мл, 0,8794 ммоль) в ДМФ (2 мл), что давало сырой продукт.

Продукт затем очищали с помощью преп. **ВЭЖХ** и обрабатывали раствором HCl в метаноле с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 42,01%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  8,91 (м, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,60–8,55 (м, 2H), 3,85–3,82 (т, 4H), 3,76–3,74 (т, 4H), 3,67–3,30 (м, 8H), 3,04 (с, 3H), 2,93 (с, 3H).  $m/z=505,3$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 97,92%.

#### Пример 26

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

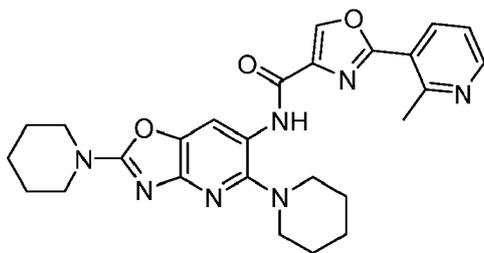


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 4) (70 мг, 0,2317 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 7) (62 мг, 0,2781 ммоль), используя EDCI·HCl (67 мг, 0,3476 ммоль), HOBT (47 мг, 0,3476 ммоль), DIPEA (0,162 мл, 0,9271 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, что давало указанное в заголовке соединение (10 мг, 8,54%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,77 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,85–8,84 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,27–8,24 (дд, 1H), 7,10–7,07 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,62–3,60 (т, 4H), 2,94–2,91 (т, 4H), 1,90 (с, 4H), 1,77–1,50 (с, 8H). **ЖХМС**:  $m/z=504,2$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 97,23%.

#### Пример 27

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

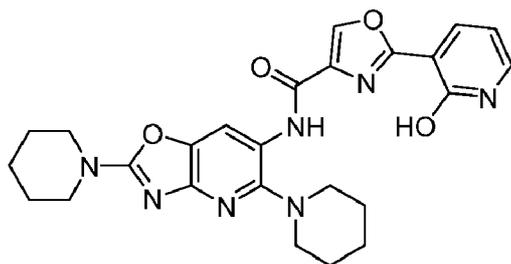


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 4) (70 мг, 0,2317 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 8) (57 мг, 0,2781 ммоль), используя EDCI·HCl (67 мг, 0,3476 ммоль), HOBT (47 мг, 0,3476 ммоль), DIPEA (0,162 мл, 0,9271 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (50 мг, 44,24%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9,79 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,639-8,631 (д, 2H), 8,33-8,30 (д, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 3,61-3,60 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,90-2,88 (т, 4H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,61-1,50 (м, 8H). ЖХМС: m/z=488,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,55%.

#### Пример 28

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**



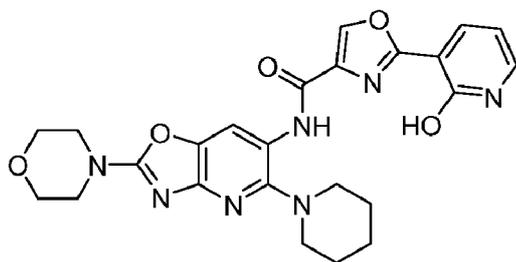
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 4) (70 мг, 0,232 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 9) (48 мг, 0,232 ммоль), используя EDCI·HCl (67 мг, 0,348 ммоль), HOBT (47 мг, 0,348 ммоль), DIPEA (75 мг, 0,581 ммоль) в ДМФ (2

мл), с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 66,3%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,4 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,22-8,20 (д, 1H), 7,70-7,69 (д, 1H), 6,45-6,42 (т, 1H), 3,62 (с, 4H), 2,90-2,89 (м, 4H), 1,90-1,77 (м, 4H), 1,69-1,55 (м, 8H). ЖХМС:  $m/z=490,1$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 90,22%.

#### Пример 29

**2-(2-Гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (70 мг, 0,232 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 9) (48 мг, 0,232 ммоль), используя EDCI·HCl (67 мг, 0,348 ммоль), HOBT (47 мг, 0,348 ммоль), DIPEA (75 мг, 0,581 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 57,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,30 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,24-8,13 (д, 1H), 7,70-7,64 (д, 1H), 6,50-6,30 (т, 1H), 3,73-3,72 (м, 4H), 3,63-3,62 (м, 4H), 2,90-2,89 (м, 4H), 1,90-1,76 (м, 4H), 1,64-1,54 (м, 2H). ЖХМС:  $m/z=492,0$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 90,53%.

#### Пример 30

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

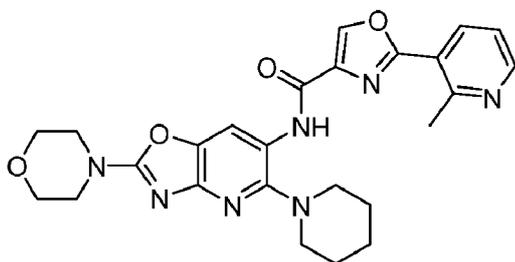


(2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, что давало указанное в заголовке соединение (7 мг, 6,03%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,0 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,38-8,33 (д, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,80-3,70 (д, 8H), 3,05 (с, 4H), 1,89-1,82 (м, 4H), 1,65-1,63 (ушир. с, 2H). **ЖХМС**:  $m/z=506,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 95,81%.

### Пример 32

2-(2-Метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид

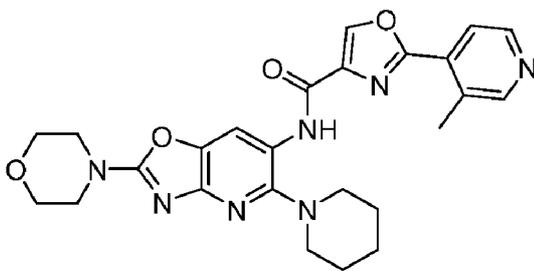


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (70 мг, 0,230 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 8) (57 мг, 0,276 ммоль), используя EDCI·HCl (67 мг, 0,346 ммоль), HOBT (47 мг, 0,346 ммоль), DIPEA (0,161 мл, 0,929 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, что давало указанное в заголовке соединение (7 мг, 6,03%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,91 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,78-8,77 (д, 1H), 8,65-8,62 (м, 2H), 7,76-7,75 (т, 1H), 3,73-3,61 (м, 8H), 3,08 (с, 3H), 2,94-2,75 (м, 4H), 1,76-1,65 (м, 4H), 1,60-1,55 (м, 2H). **ЖХМС**:  $m/z=490,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 96,28%.

### Пример 33

2-(3-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид

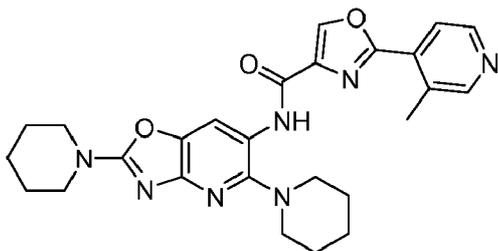


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (54 мг, 0,265 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 12) (80 мг, 0,265 ммоль), используя EDCI·HCl (77 мг, 0,397 ммоль), HOBT (38 мг, 0,278 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,927 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (121 мг, 93%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,90 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,75-8,60 (м, 3H), 7,95-7,86 (д, 1H), 3,80-3,52 (м, 8H), 2,95-2,85 (м, 4H), 2,80 (с, 3H), 1,80-1,68 (м, 4H), 1,66-1,50 (м, 2H). ЖХМС:  $m/z=490,4$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,93%.

#### Пример 34

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

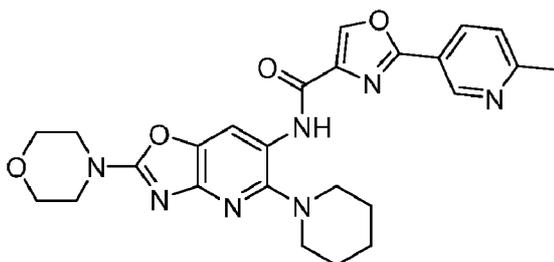


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 4) (54 мг, 0,265 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 12) (80 мг, 0,265 ммоль), используя EDCI·HCl (77 мг, 0,397 ммоль), HOBT (38 мг, 0,278 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,927 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, 91%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,90 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,68-8,60 (м, 2H), 7,90-7,85 (д, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 2,95-2,85 (м, 4H), 2,80 (с, 3H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,68-1,50 (м, 8H). ЖХМС: 98,99%,  $m/z=488,4$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,00%.

### Пример 35

2-(6-Метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксаимид

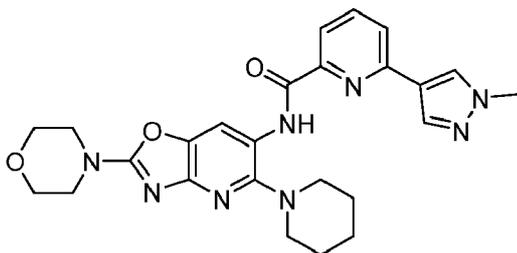


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (70 мг, 0,230 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(6-метилпиридин-3-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 13) (57 мг, 0,276 ммоль), используя EDCI·HCl (67 мг, 0,346 ммоль), HOBT (47 мг, 0,346 ммоль), DIPEA (0,201 мл, 1,153 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (30 мг, 24,79%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,85 (с, 1H), 9,147-9,142 (д, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37-8,35 (дд, 1H), 7,64-7,62 (д, 1H), 3,74-3,72 (м, 4H), 3,64-3,62 (м, 4H), 3,15-2,90 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 1,90-1,75 (м, 4H), 1,70-1,55 (м, 2H). ЖХМС: 98,39%,  $m/z=490,0$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,97%.

### Пример 36

6-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) пиколинамид

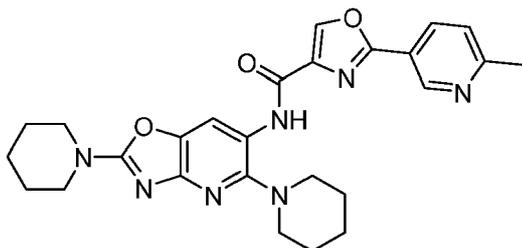


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (80 мг, 0,2640 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислотой (промежуточное соединение 4) (65 мг, 0,3168 ммоль), используя EDCI·HCl (76 мг, 0,3960 ммоль), HOBT (38 мг, 0,2772 ммоль), DIPEA (0,103 мг, 0,7920 ммоль) в ДМФ (4 мл), с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 58,59%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 10,9 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,10-7,90 (м, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,80-3,70 (м, 4H), 3,69-3,60 (м, 4H), 3,0 (с, 4H), 1,80 (с, 4H), 1,55 (с, 2H). ЖХМС: 100%, m/z=489,3 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,26%.

#### Пример 37

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

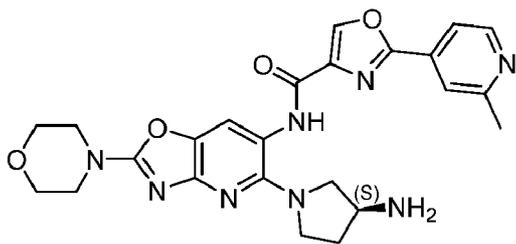


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 4) (80 мг, 0,265 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-5-ил)оксазол-5-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 13) (60 мг, 0,292 ммоль), используя EDCI·HCl (77 мг, 0,398 ммоль), HOBT (38 мг, 0,279 ммоль), DIPEA (0,102 мг, 0,797 ммоль) в ДМФ (4 мл), с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 69,7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9,83 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,27-8,25 (дд, 1H), 7,54-7,52 (д, 1H), 3,63 (с, 4H), 2,94-2,93 (т, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,82 (с, 4H), 1,63 (с, 8H). ЖХМС: 98,89%, m/z=488,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,54%.

#### Пример 38

**(S) -N- (5- (3-Аминопирролидин-1-ил) -2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) -2- (2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (S) - (1- (2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

В круглодонную колбу помещали 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b] пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (157 мг, 0,555 ммоль), трет-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбамат (125 мг, 0,555 ммоль) карбонат калия (238 мг, 1,722 ммоль) и ДМФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли ледяную воду и отфильтровывали твердое вещество и сушили в вакууме с получением сырого продукта, которое использовали как таковое на следующей стадии. ЖХМС:  $m/z=435,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 80,36%.

**Стадия 2: Получение трет-бутил (S) - (1- (6-амино-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

Сырой трет-бутил (S) - (1- (2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамат, полученный выше, растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли 10% Pd/C (25 мг) и перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение двух часов. Реакционную массу фильтровали через Целит® и концентрировали, что давало указанное в заголовке соединение (71 мг, 32%). ЖХМС:  $m/z=405,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 79,86%.

**Стадия 3: Получение трет-бутил (S) - (1- (6- (2- (2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамидо) -2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, трет-бутил (S) - (1- (6-амино-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамат (70 мг, 0,341 ммоль) подвергали взаимодействию с 2- (2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (115 мг, 0,284 ммоль), используя EDCI·HCl (98 мг, 0,512 ммоль), HOBT (46 мг,

0,341 ммоль), DIPEA (0,148 мг, 1,1384 ммоль) в ДМФ (4 мл), что давало указанное в заголовке соединение (152 мг, 91%). ЖХМС:  $m/z=591,6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 86,43%.

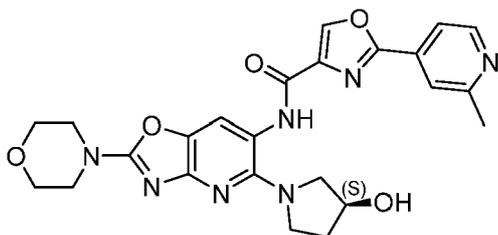
**Стадия 4: Получение гидрохлорида (S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (150 мг, 0,2542 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (58 мг, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 8,97 (с, 1H), 8,93-8,91 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,56-8,55 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 4,02-3,67 (м, 13H), 2,90 (с, 3H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 1H). ЖХМС: 96,74%,  $m/z=491,4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,27%.

**Пример 39**

**(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (S)-1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (200 мг, 0,704 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-пирролидин-3-олом (61 мг, 0,704 ммоль), используя карбонат калия (291 мг, 2,112 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке продукта (195 мг, 82%) ЖХМС:  $m/z=335,9$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (S)-1-(6-амино-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (S)-1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ол (194 мг, 0,579 ммоль) восстанавливали, используя 10% Pd/C (50 мг) в метаноле (40 мл), что давало указанное в заголовке соединение (162 мг, 92%). ЖХМС:  $m/z=306,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

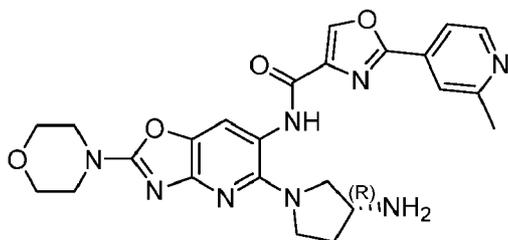
**Стадия 3: Получение (S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-1-(6-амино-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ол (160 мг, 0,526 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (108 мг, 0,526 ммоль), используя EDCI·HCl (151 мг, 0,789 ммоль), HOBT (75 мг, 0,5523 ммоль), DIPEA (0,272 мг, 2,104 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (45 мг, 17%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 8,70 (с, 1H), 8,64-8,63 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94-7,93 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,49-4,45 (м, 1H), 3,84-3,71 (м, 10H), 3,70-3,47 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,13-2,10 (м, 1H), 2,00-1,80 (м, 1H). ЖХМС: 100%,  $m/z=492,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,90%.

**Пример 40**

**(R)-N-(5-(3-Аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-(1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазол [4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (126 мг, 0,444 ммоль) подвергали реакции замещения с трет-бутил (R)-пирролидин-3-илкарбаматом (100 мг, 0,444 ммоль), используя карбонат калия (183 мг, 1,33 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (127 мг, 66%). ЖХМС:  $m/z=435,2 (M+1)^+$ .

**Стадия 2: Получение трет-бутил (R)-(1-(6-амино-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (R)-(1-(2-морфолино-6-нитрооксазол [4.5-b]пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамат (126 мг, 0,290 ммоль) восстанавливали, используя 10% Pd/C (25 мг) в метаноле (20 мл), что давало указанное в заголовке соединение (102 мг, 87%). ЖХМС:  $m/z=405,3 (M+1)^+$ .

**Стадия 3: Получение трет-бутил (R)-(1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, трет-бутил (R)-(1-(6-амино-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-5-ил) пирролидин-3-ил) карбамат (100 мг, 0,2475 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (51 мг, 0,2475 ммоль), используя EDCI·HCl (72 мг, 0,3712 ммоль), HOBT (35 мг, 0,2599 ммоль), DIPEA (0,128 мг, 0,990 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (73 мг, 51%). ЖХМС:  $m/z=591,1 (M+1)^+$ .

**Стадия 4: Получение гидрохлорида (R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамидо**

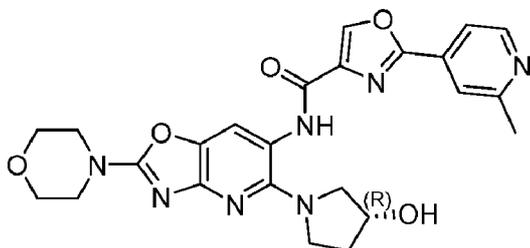
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (R)-(1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-5-

ил) пирролидин-3-ил) карбамат (73 мг, 0,123 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (32 мг, 53%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  9,72 (с, 1H), 8,65-8,63 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93-7,90 (т, 2H), 3,84-3,81 (т, 4H), 3,70-3,64 (м, 7H), 3,60-3,50 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H). ЖХМС: 96,75%,  $m/z=491,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,80%.

#### Пример 41

**(R)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (R)-1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил) пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (200 мг, 0,704 ммоль) подвергали реакции замещения с (R)-пирролидин-3-олом (61 мг, 0,704 ммоль), используя карбонат калия (291 мг, 2,112 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке продукта (231 мг, 98,7%). ЖХМС:  $m/z=336,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

К раствору (R)-1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола (230 мг, 0,698 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли TBDMS хлорид (124 мг, 0,822 ммоль) и имидазол (116 мг, 1,70 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную массу гасили водой и экстрагировали этилацетатом, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя

1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (310 мг, 99%). ЖХМС:  $m/z=450,3$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (R)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (R)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазол [4.5-b]пиридин (308 мг, 0,685 ммоль) восстанавливали, используя 10% Pd/C (30 мг) в метаноле (20 мл), что давало указанное в заголовке соединение (235 мг, 81%). ЖХМС:  $m/z=420,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение (R)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (R)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-6-амин (234 мг, 0,5587 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (114 мг, 0,5584 ммоль), используя EDCI·HCl (180 мг, 0,840 ммоль), HOBT (81 мг, 0,5863 ммоль), DIPEA (0,290 мг, 2,237 ммоль) в DMF (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (167 мг, 50%). ЖХМС:  $m/z=606,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

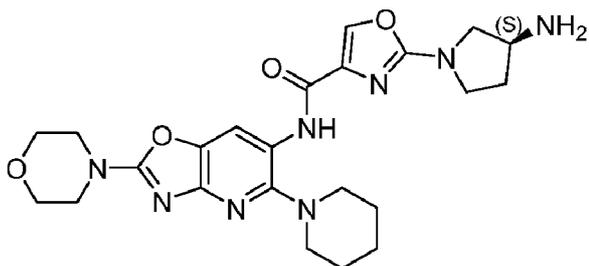
**Стадия 5: Получение (R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, (R)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (167 мг, 0,276 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (106 мг, 78%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,82 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,68-8,67 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80-7,77 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,72-3,6,0 (м, 11H), 3,25-3,21 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,89-1,78 (м, 2H). ЖХМС: 98,95%,  $m/z=492,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,08%.

#### Пример 42

**(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (S)-(1-(4-((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) карбамоил) оксазол-2-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (100 мг, 0,3296 ммоль) подвергали взаимодействию с (S)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино) пирролидин-1-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 14) (147 мг, 0,4944 ммоль), используя EDCI·HCl (95 мг, 0,4944 ммоль), HOBT (67 мг, 0,4944 ммоль), DIPEA (0,23 мл, 1,3185 ммоль) в DMF (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (130 мг, 67,7%). ЖХМС:  $m/z=583,5$  (M+1) $^+$ .

**Стадия 2: Получение (S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

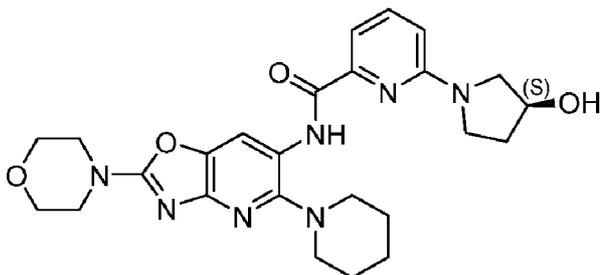
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(4-((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) карбамоил) оксазол-2-ил) пирролидин-3-ил) карбамат (130 мг, 4,482 ммоль) подвергали

удалению защитных групп, используя ТФУ (5 мл) и DCM (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (73 мг, 68,22%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,90 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 3,81-3,73 (м, 10H), 3,69-3,59 (м, 1H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,02 (с, 4H), 2,30-2,15 (м, 1H), 1,82 (м, 5H), 1,70-1,60 (м, 3H). ЖХМС: 99,52%,  $m/z=483,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,70%.

#### Пример 43

**(S)-6-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**



**Стадия 1: Получение 6-бром-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (400 мг, 1,3245 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-бромпиколиновой кислотой (321 мг, 1,5894 ммоль), используя EDCI·HCl (321 мг, 1,9867 ммоль), HOBT (268 мг, 1,9867 ммоль), DIPEA (683 мг, 5,2980 ммоль) в ДМФ (20 мл), с получением указанного в заголовке соединения (487 мг, 75%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,86 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,24-8,22 (д, 1H), 7,80-7,86 (т, 1H), 7,67-7,65 (д, 1H), 3,83-3,73 (м, 8H), 3,06-3,03 (т, 4H), 1,90-1,88 (м, 4H), 1,70-1,60 (м, 2H). ЖХМС:  $m/z=489,1$  ( $M+2$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,69%.

**Стадия 2: Получение (S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

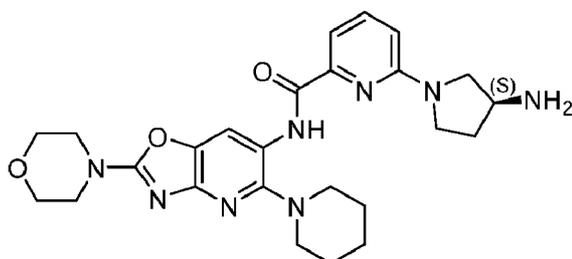
Смесь 6-бром-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида (130 мг, 0,2269 ммоль), (S)-пирролидин-3-ола (35 мг, 0,4 ммоль) и карбоната натрия (85 мг, 0,8 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревали при температуре 140°C в течение

12 час. Реакцию гасили ледяной водой, фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (80 мг, 60,79%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,66 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,64-7,62 (т, 1H), 7,58-7,56 (д, 1H), 6,58-6,56 (д, 1H), 3,83-3,79 (м, 4H), 3,76-3,72 (м, 7H), 3,04-3,03 (м, 4H), 2,30-2,10 (м, 2H), 1,77-1,72 (м, 4H), 1,61-1,57 (м, 3H). ЖХМС: 96,72%,  $m/z=494,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,60%.

#### Пример 44

**(S)-6-(3-Аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (S)-(1-(6-((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 6-бром-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (продукт со стадии 2 примера 6) (100 мг, 0,2053 ммоль) подвергали реакции замещения с трет-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбаматом (57 мг, 0,3080 ммоль), используя карбонат натрия (65 мг, 0,6160 ммоль) в ДМФ (2 мл), при температуре 140°C в течение 12 час, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 49,34%).

**Стадия 2: Получение (S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

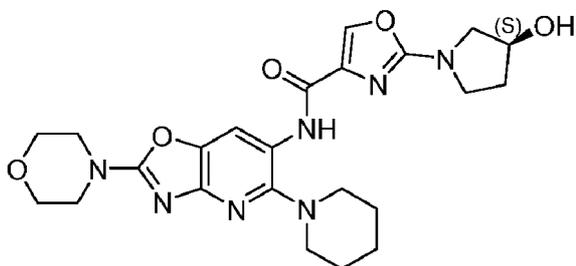
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (60 мг, 0,1013 ммоль) подвергали

удалению защитных групп, используя ТФУ (2 мл) и DCM (2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (30 мг, 60,16%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,70 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,65-7,61 (т, 1H), 7,57-7,55 (д, 1H), 6,56-6,54 (д, 1H), 3,87-3,63 (м, 9H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,04-3,01 (т, 4H), 2,28-2,25 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,771-1,76 (м, 5H), 1,60-1,56 (м, 3H). ЖХМС: 98,72%,  $m/z=493,3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,84%.

#### Пример 45

**(S)-2-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

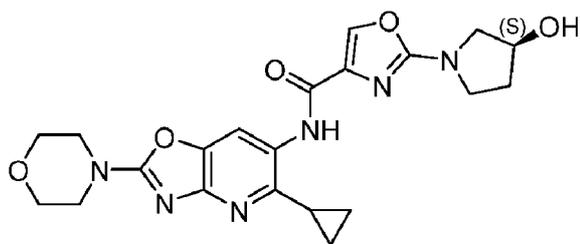


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (100 мг, 0,3296 ммоль) подвергали взаимодействию с (S)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 15) (124 мг, 0,3955 ммоль), используя EDCI·HCl (95 мг, 0,4944 ммоль), HOBT (67 мг, 0,4944 ммоль), DIPEA (0,23 мл, 1,3185 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Используя те же условия реакции, которые описаны на стадии 8 примера 1, сырой продукт подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (128 мг, 80,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,78 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,82-3,56 (м, 12H), 3,03-3,00 (т, 4H), 2,19-2,11 (м, 2H), 1,81-1,78 (м, 6H). ЖХМС: 95,04%,  $m/z=484,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,55%.

#### Пример 46

**(S)-N-(5-Циклопропил-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид**



Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 7 примера 2) (100 мг, 0,384 ммоль) подвергали взаимодействию с (*S*)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 15) (145 мг, 0,4615 ммоль), используя EDCI·HCl (110 мг, 0,5769 ммоль), HOBT (78 мг, 0,5769 ммоль), DIPEA (0,268 мл, 1,5384 ммоль) в ДМФ (2 мл), и затем подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (56 мг, 50,4%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 9,17 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,82-3,56 (м, 12H), 2,13-2,03 (м, 3H), 1,86-1,84 (д, 1H), 1,16-1,13 (м, 2H), 1,04-1,00 (м, 2H). ЖХМС: 93,32%, m/z=440,8 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,51%.

#### Пример 47

**(*S*)-2-(3-Аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



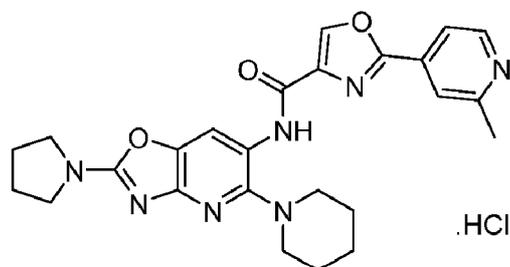
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 7 примера 2) (100 мг, 0,384 ммоль) подвергали взаимодействию с (*S*)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 14) (137 мг, 0,4615 ммоль), используя EDCI·HCl (110 мг, 0,5769 ммоль), HOBT (78 мг, 0,5769

ммоль), DIPEA (0,268 мл, 1,5384 ммоль) в ДМФ (2 мл), и затем подвергали удалению защитных групп, используя ТФУ (5 мл) и DCM (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (27 мг, 18,49%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,17 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 3,82-3,72 (м, 10H), 3,61-3,59 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,16-1,15 (м, 2H), 1,04-1,00 (м, 2H). ЖХМС: 100%,  $m/z=440,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,06%.

#### Пример 48

Гидрохлорид 2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид



**Стадия 1: Получение 5-хлор-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4.5-b]пиридин (250 мг) подвергали реакции замещения, используя пирролидин (2 мл) и ТГФ (5 мл), при температуре 75°C в течение 2 час с получением указанного в заголовке соединения (250 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,35-7,33 (д, 1H), 6,89-6,87 (д, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 2,10-2,00 (м, 4H). ЖХМС:  $m/z=224,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-хлор-6-нитро-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 20, 5-хлор-6-нитро-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин (250 мг, 1,121 ммоль) нитровали, используя нитрат калия (226 мг, 2,242 ммоль) и конц. серную

кислоту (3 мл), при КТ в течение 24 час с получением сырого указанного в заголовке соединения (180 мг, 60%).

**Стадия 3: Получение 6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 6, 5-хлор-6-нитро-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин (180 мг, 0,6716 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (57 мг) в ТГФ (3 мл) при КТ в течение 12 час, получая указанное в заголовке соединение (150 мг, 70,7%). ЖХМС:  $m/z=318,45$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин (150 мг, 0,4731 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (247 мг, 3,7854 ммоль) и хлорида аммония (404 мг, 7,5696 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (5 мл/1 мл/0,5 мл), с получением сырого указанного в заголовке продукта (152 мг). ЖХМС:  $m/z=288,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение гидрохлорида 2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

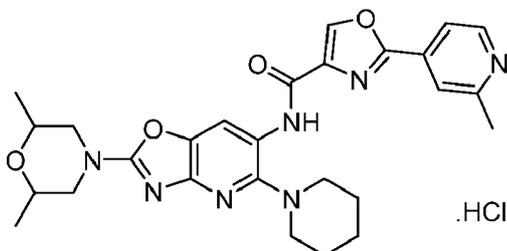
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (150 мг, 0,5226 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (127 мг, 0,6271 ммоль), используя EDCI·HCl (149 мг, 0,7839 ммоль), HOBT (108 мг, 0,7839 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0452 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, получая указанное в заголовке соединение (38 мг, 14,28%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц):  $\delta$  13,4-12,8 (ушир. с, 1H), 11,80 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,47-8,42 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 3,74 (с, 4H), 3,65 (с, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,48 (с, 2H),

2,12 (с, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,90-1,70 (м, 2H). ЖХМС: 100%,  
m/z=474,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,93%.

**Пример 49**

**Гидрохлорид N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 5-хлор-2-(2,6-диметилморфолино) оксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 3 пример 2) (250 мг, 1,25 ммоль) подвергали реакции замещения, используя 2,6-диметилморфолин (2 мл) и ТГФ (5 мл), при температуре 75°C в течение 2 час с получением указанного в заголовке соединения (251 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,38-7,36 (д, 1H), 6,94-6,92 (д, 1H), 4,17-4,14 (д, 2H), 3,75-3,68 (м, 2H), 2,90-2,84 (т, 2H), 1,27-1,26 (д, 6H). ЖХМС: m/z=268,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-хлор-2-(2,6-диметилморфолино)-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 20, 5-хлор-2-(2,6-диметилморфолино)оксазоло[4.5-b]пиридин (250 мг, 0,9363 ммоль) нитровали, используя нитрат калия (189 мг, 1,8726 ммоль) и конц. серную кислоту (3 мл), при КТ в течение 24 час с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 51,3%). ЖХМС: m/z=313,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 2-(2,6-диметилморфолино)-6-нитро-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 6, 5-хлор-2-(2,6-диметилморфолино)-6-

нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (150 мг, 0,1602 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (45 мг) в ТГФ (3 мл), при КТ в течение 12 час, получая указанное в заголовке соединение (152 мг, 86,2%). ЖХМС:  $m/z=362,4$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 2-(2,6-диметилморфолино)-6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин (152 мг, 0,4143 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (216 мг, 3,3147 ммоль) и хлорида аммония (353 мг, 6,6288 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (5 мл/1 мл/0,5 мл), что давало сырое указанное в заголовке соединение (160 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц):  $\delta$  6,96 (с, 1H), 4,11-4,07 (дд, 2H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,02-3,01 (м, 4H), 2,83-2,77 (т, 2H), 1,76-1,68 (м, 4H), 1,64-1,56 (м, 2H), 1,26-1,24 (д, 6H). ЖХМС:  $m/z=332,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение гидрохлорида N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

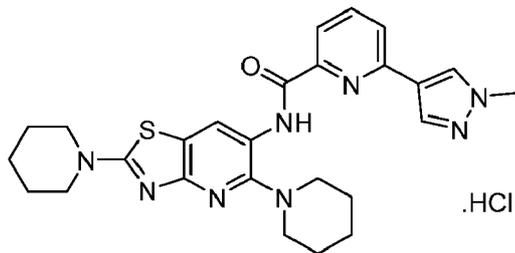
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (152 мг, 0,6024 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (147 мг, 0,7228 ммоль), используя EDCI·HCl (172 мг, 0,9036 ммоль), HOBT (125 мг, 0,9036 ммоль), DIPEA (0,2 мл, 1,2048 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, получая указанное в заголовке соединение (80 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц):  $\delta$  13,15-12,90 (ушир. с, 1H), 11,90 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,46-8,42 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,76-3,60 (м, 6H), 3,08 (с, 3H), 2,99-2,92 (т, 2H), 2,60-2,41 (м, 2H), 2,08-1,90 (м, 2H), 1,60-1,80

(м, 2H), 1,29-1,27 (д, 6H). ЖХМС: 100%, m/z=518,5 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,81%.

#### Пример 50

**Гидрохлорид N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида**

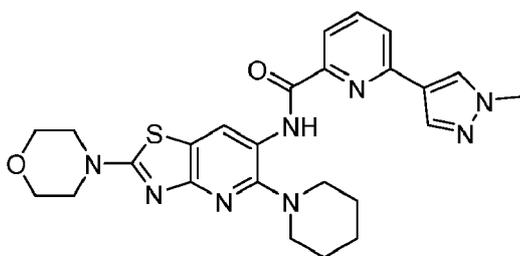


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 22) (70 мг, 0,220 ммоль) конденсировали с 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислотой (промежуточное соединение 4) (53 мг, 0,264 ммоль), используя EDCI·HCl (63 мг, 0,33 ммоль), HOBT (45 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (78 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, получая указанное в заголовке соединение (25 мг, 21,2%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 9,01 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,92-7,89 (дд, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,80 (с, 4H), 3,39-3,30 (м, 4H), 1,82 (с, 10H), 1,69-1,67 (д, 2H). ЖХМС: 98,92%, m/z=503,3 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,03%.

#### Пример 51

**6-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**



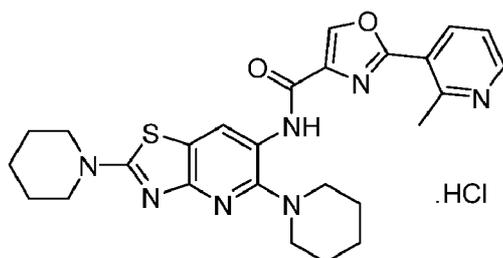
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (70 мг, 0,313

ммоль) подвергали взаимодействию с 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколиновой кислотой (промежуточное соединение 4) (53 мг, 0,262 ммоль), используя EDCI·HCl (62 мг, 0,327 ммоль), HOBT (45 мг, 0,327 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,654 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого конденсированного продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 30%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,96 (ушир. с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,11-8,01 (м, 2H), 7,94-7,91 (д, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,88-3,82 (м, 8H), 3,55-3,21 (м, 4H), 1,87 (с, 4H), 1,80-1,60 (м, 2H). **ЖХМС**: 82,87%,  $m/z=505,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 97,63%.

#### Пример 52

Гидрохлорид N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида

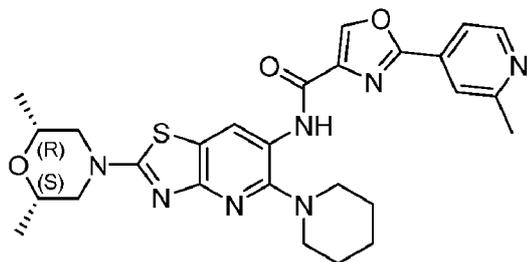


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 22) (70 мг, 0,220 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 8) (50 мг, 0,242 ммоль), используя EDCI·HCl (63 мг, 0,33 ммоль), HOBT (45 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. **ВЭЖХ** и обрабатывали раствором HCl в метаноле, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 27,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  9,21-9,19 (д, 2H), 8,91-8,88 (м, 3H), 8,80 (ушир. с, 1H), 8,15-8,11 (т, 2H), 3,78 (с, 8H), 3,18 (с, 3H), 1,80 (с, 8H), 1,71-1,70 (м, 4H). **ЖХМС**: 85,44%,  $m/z=504,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. **ВЭЖХ**: 98,54%.

#### Пример 53

**N- (2- ((2S, 6R) -2, 6-Диметилморфолино) -5- (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) -2- (2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (2R, 6S) -4- (5-хлортиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) -2, 6-диметилморфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-(метилтио)тиазоло [4.5-b] пиридин (продукт со стадии 2 примера 20) (170 мг, 0,784 ммоль) подвергали реакции замещения, используя (2R, 6S) -2, 6-диметилморфолин (1 мл) и ТГФ (2 мл), при температуре 75°C в течение 16 час с получением сырого указанного в заголовке соединения (260 мг). **ЖХМС:** m/z=284,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (2R, 6S) -4- (5-хлор-6-нитротиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) -2, 6-диметилморфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 20, (2R, 6S) -4- (5-хлортиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) -2, 6-диметилморфолин (260 мг, 0,916 ммоль) нитровали, используя нитрат калия (277 мг, 2,74 ммоль) и конц. серную кислоту (5 мл), при КТ в течение 2 дней с получением сырого указанного в заголовке соединения (120 мг). **ЖХМС:** m/z=328,9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (2R, 6S) -2, 6-диметил-4- (6-нитро-5- (пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 6, (2R, 6S) -4- (5-хлор-6-нитротиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) -2, 6-диметилморфолин (120 мг, 0,365 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (0,5 мл) в ТГФ (2 мл), при КТ в течение 30 мин, получая указанное в заголовке соединение (190 мг). m/z=378,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, (2R,6S)-2,6-диметил-4-(6-нитро-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (190 мг, 0,503 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (260 мг, 4,026 ммоль) и хлорида аммония (430 мг, 8,04 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/Н<sub>2</sub>O (3 мл/0,8 мл/0,3 мл), что давало сырой продукт (170 мг). ЖХМС: m/z=348,2 (M+1)<sup>+</sup>.

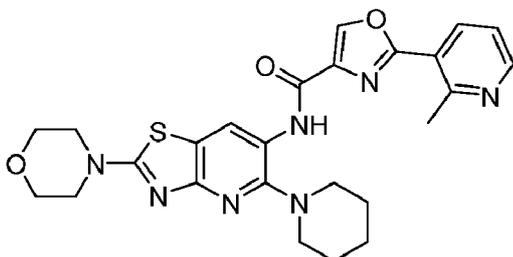
**Стадия 5: Получение гидрохлорида N-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (85 мг, 0,244 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (60 мг, 0,293 ммоль), используя EDCI·HCl (70 мг, 0,366 ммоль), HOBT (50 мг, 0,366 ммоль), DIPEA (0,94 мг, 0,732 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, получая указанное в заголовке соединение (25 мг, 19,20%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 9,05 (с, 1H), 8,90-8,85 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,58-8,45 (д, 1H), 4,06-3,97 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,49 (с, 4H), 3,21-3,05 (т, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,89 (с, 4H), 1,76 (с, 2H), 1,29-1,21 (д, 6H). ЖХМС: 98,99%, m/z=534,3 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,10%.

**Пример 54**

**2-(2-Метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

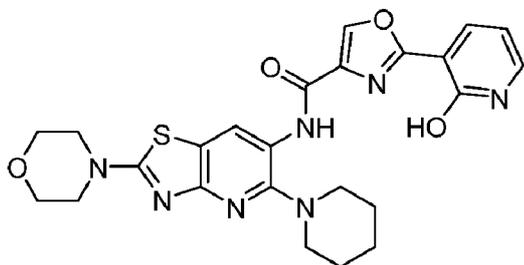


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (70 мг, 0,219 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 8) (45 мг, 0,219 ммоль), используя EDCI·HCl (63 мг, 0,329 ммоль), HOBT (45 мг, 0,329 ммоль), DIPEA (71 мг, 0,548 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого указанного в заголовке соединения. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 30%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,70 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82-8,74 (д, 1H), 8,68-8,62 (д, 1H), 7,83-7,72 (т, 1H), 3,74-3,72 (м, 4H), 3,59-3,57 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,99 (с, 4H), 1,74 (с, 4H), 1,65-1,52 (м, 2H). ЖХМС: 88,8%,  $m/z=506,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,66%.

#### Пример 55

2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид



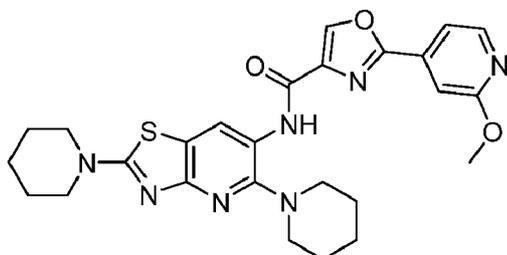
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (70 мг, 0,219 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 9) (45 мг, 0,219 ммоль), используя EDCI·HCl (63 мг, 0,329 ммоль), HOBT (45 мг, 0,329 ммоль), DIPEA (71 мг, 0,548 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого указанного в заголовке соединения. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 31,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,40 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,23-8,21 (дд, 1H), 7,73-7,62 (м,

1H), 3,75-3,73 (м, 4H), 3,58-3,56 (м, 4H), 2,99-2,96 (с, 4H), 1,80 (с, 4H), 1,68-1,53 (м, 2H). ЖХМС: 100%, m/z=508,0 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,21%.

#### Пример 56

**N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

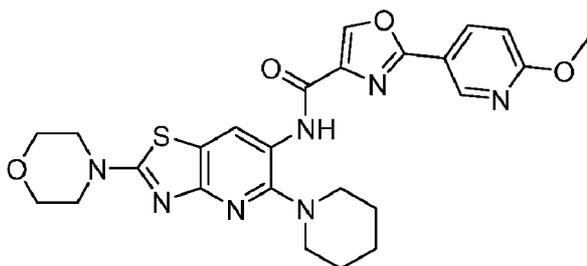


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 22) (70 мг, 0,220 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 11) (53 мг, 0,242 ммоль), используя EDCI·HCl (57 мг, 0,30 ммоль), HOBT (41 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (13 мг, 11%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 9,84 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,34-8,33 (д, 1H), 7,52-7,50 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,66 (с, 4H), 3,12-3,09 (т, 4H), 1,88 (с, 4H), 1,69 (с, 8H). ЖХМС: 100%, m/z=520,0 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 94,16%.

#### Пример 57

**2-(6-Метоксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



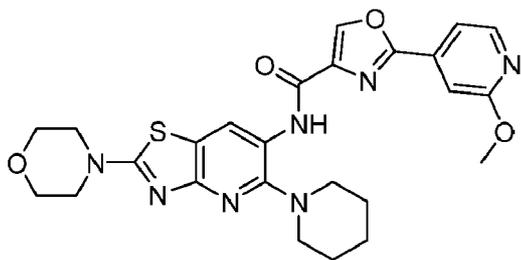
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-

b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (540 мг, 1,692 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метоксипиридин-5-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 7) (442 мг, 2,031 ммоль), используя EDCI·HCl (484 мг, 2,539 ммоль), HOBT (228 мг, 1,692 ммоль), DIPEA (1,3 г, 6,771 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 45%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9,65 (с, 1H), 8,98-8,97 (д, 2H), 8,87 (с, 1H), 8,35-8,30 (дд, 1H), 7,117,09 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,75-3,73 (м, 4H), 3,59-3,58 (м, 4H), 3,10-3,00 (т, 4H), 1,82 (с, 4H), 1,20-1,10 (м, 2H). ЖХМС: 95,26%, m/z=522,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,37%.

#### Пример 58

2-(2-Метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид

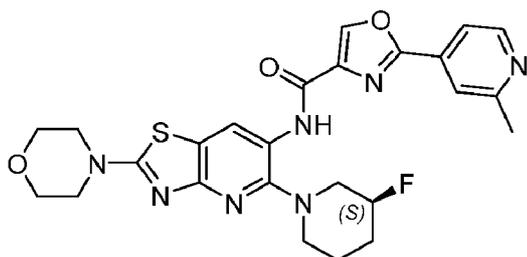


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (70 мг, 0,22 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 11) (53 мг, 0,242 ммоль), используя EDCI·HCl (63 мг, 0,33 ммоль), HOBT (45 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 21%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 8,99 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,35-8,30 (д, 1H), 7,60-7,52 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,84-3,81 (т, 4H), 3,67-3,64 (т, 4H), 3,11-3,08 (т, 4H), 1,90-1,85 (м, 4H), 1,80-1,70 (м, 2H). ЖХМС: 88,28%, m/z=522,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 91,56%.

#### Пример 59

**(S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (S)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (250 мг, 1,50 ммоль) подвергали реакции замещения, используя (S)-пиперидин-3-ол гидрохлорид (137 мг, 0,9976 ммоль), используя карбонат натрия (265 мг, 2,4940 ммоль) в ДМФ (2 мл), при температуре 140°C в течение 4 час, получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 62,70%). **ЖХМС:**  $m/z=366,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (S)-4-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

К охлажденному (-78°C) раствору (S)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ола (190 мг, 0,5205 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DAST (0,17 мл, 1,3013 ммоль). После перемешивания при температуре -78°C в течение 30 мин реакцию гасили ледяной водной. Соединение экстрагировали DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 52,35%). **ЖХМС:**  $m/z=368,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (S)-5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, (S)-4-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (100 мг, 0,2724 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (143 мг, 2,1798 ммоль) и хлорида аммония (233 мг, 4,3596 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O

(10 мл/2 мл/1 мл), что давало сырой продукт (100 мг). ЖХМС:  $m/z=338,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

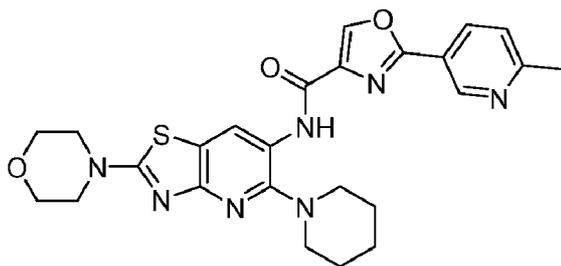
**Стадия 4: Получение (S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,2724 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (84 мг, 0,4087 ммоль), используя EDCI·HCl (79 мг, 0,4087 ммоль), HOBT (56 мг, 0,4087 ммоль), DIPEA (0,19 мл, 1,0899 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (26 мг, 18,30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,94 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76-7,75 (д, 1H), 5,04-4,92 (м, 1H), 3,84-3,82 (т, 4H), 3,71-3,68 (т, 4H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,26-1,83 (м, 4H). ЖХМС: 97,00%,  $m/z=524,1$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,24%.

**Пример 60**

**2-(6-Метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



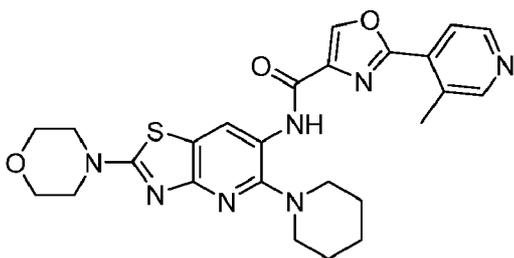
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (70 мг, 0,22 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-5-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 13) (54 мг, 0,264 ммоль), используя EDCI·HCl (63 мг, 0,33 ммоль), HOBT (40 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (5

мл), с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 26%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  9,36 (с, 1H), 9,08-9,05 (дд, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,15-8,13 (д, 1H), 3,85-3,83 (т, 8H), 3,50-3,48 (м, 4H), 2,88 (с, 3H), 1,85 (с, 4H), 1,80-1,70 (м, 2H). ЖХМС: 98,51%,  $m/z=506,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 94,43%.

#### Пример 61

**2-(3-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

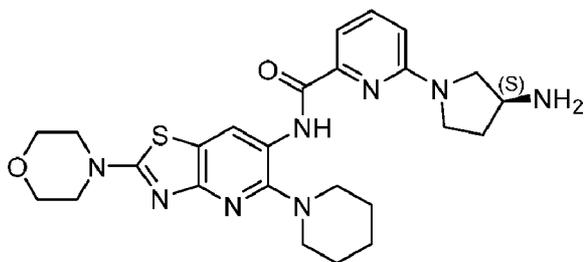


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (80 мг, 0,25 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 12) (61 мг, 0,3 ммоль), используя EDCI·HCl (72 мг, 0,376 ммоль), HOBT (36 мг, 0,263 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,75 ммоль) в ДМФ (3,4 мл), с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 23%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,70 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,65-8,64 (д, 1H), 7,92-7,91 (д, 1H), 3,73-3,72 (м, 4H), 3,65-3,55 (м, 4H), 2,96-2,95 (м, 4H), 2,78 (с, 3H), 1,76 (с, 4H), 1,59 (с, 2H). ЖХМС: 99,47%,  $m/z=506,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,79%.

#### Пример 62

**(S)-6-(3-Аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**



**Стадия 1: Получение 6-бром-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (35 мг, 0,994 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-бромпиколиновой кислотой (301 мг, 1,49 ммоль), используя EDCI·HCl (285 мг, 1,49 ммоль), HOBT (141 мг, 1,04 ммоль), DIPEA (384 мг, 2,98 ммоль) в ДМФ (10 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (220 мг, 40%). **ЖХМС:** m/z=503,0 (M)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение трет-бутил (S)-(1-(6-((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 6-бром-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (70 мг, 0,139 ммоль) подвергали реакции замещения с трет-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбаматом (39 мг, 0,209 ммоль), используя карбонат натрия (59 мг, 0,556 ммоль) в ДМФ (3 мл), при температуре 140°C в течение 4 час, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 46,5%).

**Стадия 3: Получение (S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

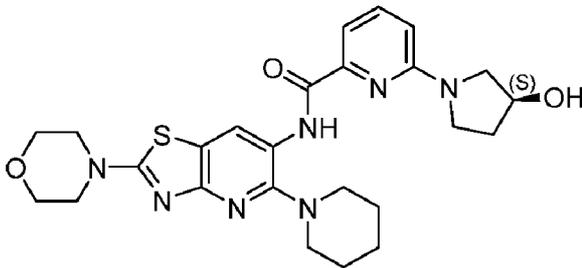
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (65 мг, 9,3655) подвергали удалению

защитных групп, используя ТФУ (2 мл) и DCM (8 мл), что давало указанное в заголовке соединение (45 мг, 83,3%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,58 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 6,57-6,55 (д, 1H), 3,87-3,77 (м, 6H), 3,68-3,3,63 (м, 5H), 3,38-3,37 (м, 1H), 3,10-3,07 (т, 4H), 2,28-2,25 (м, 1H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,77 (с, 4H), 1,57-1,55 (м, 3H). ЖХМС: 100%,  $m/z=509,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,95%.

### Пример 63

**(S)-6-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**

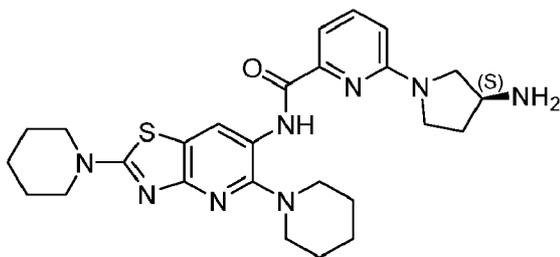


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 6-бром-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (продукт со стадии 1 примера 63) (70 мг, 0,139 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-пирролидин-3-олом (19 мг, 0,208 ммоль), используя карбонат натрия (59 мг, 0,556 ммоль) в ДМФ (3 мл), при температуре 140°C в течение 12 час, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, 71,4%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10,45 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,74-7,70 (т, 1H), 7,38-7,37 (д, 1H), 6,75-6,74 (д, 1H), 5,06-5,05 (д, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,75-3,72 (м, 4H), 3,64-3,56 (м, 7H), 2,94-2,93 (д, 4H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,72 (с, 4H), 1,57 (с, 2H). ЖХМС: 94,83%,  $m/z=510,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,34%.

### Пример 64

**(S)-6-(3-Аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**



**Стадия 1: Получение 6-бром-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 22) (300 мг, 0,946 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-бромпиколиновой кислотой (286 мг, 1,419 ммоль), используя EDCI·HCl (270 мг, 1,419 ммоль), HOBT (191 мг, 1,419 ммоль), DIPEA (370 мг, 2,838 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 73,83%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  10,7 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,24-8,21 (д, 1H), 7,80-7,75 (т, 1H), 7,67-7,64 (д, 1H), 3,65 (с, 4H), 3,12-3,08 (т, 4H), 1,95-1,85 (м, 4H), 1,69 (с, 8H). ЖХМС:  $m/z=503,1$  ( $M+2$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение трет-бутил (S)-(1-(6-((2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 6-бром-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (100 мг, 0,2 ммоль) подвергали реакции замещения с трет-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбаматом (56 мг, 0,3 ммоль), используя карбонат натрия (64 мг, 0,6 ммоль) в ДМФ (2 мл), при температуре 100°C в течение 4 час, получая указанное в заголовке соединение (120 мг, 100%). ЖХМС:  $m/z=607,3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид**

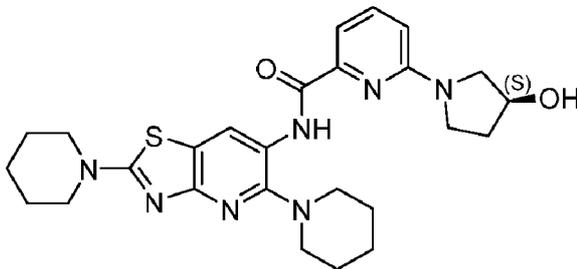
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-((2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (120 мг, 0,197 ммоль) подвергали удалению защитных

групп, используя ТФУ (1 мл) и DCM (1 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (65 мг, 65%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  10,53 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 6,55-6,53 (д, 1H), 3,84-3,73 (м, 3H), 3,64 (с, 6H), 3,50-3,35 (м, 1H), 3,08-3,04 (т, 4H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,10-1,85 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 11H). ЖХМС: 92,92%,  $m/z=507,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,92%.

#### Пример 65

(S)-N-(2,5-Ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид

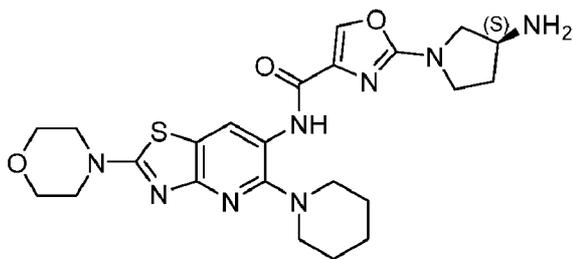


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 6-бром-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (продукт со стадии 1 примера 65) (70 мг, 0,14 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-пирролидин-3-олом (20 мг, 0,209 ммоль), используя карбонат натрия (45 мг, 0,42 ммоль) в ДМФ (2 мл), при температуре 100°C в течение 4 час, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 84,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,57 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 7,66-7,62 (т, 1H), 7,59-7,57 (д, 1H), 6,58-6,56 (д, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,79-3,74 (м, 4H), 3,65 (с, 4H), 3,09-3,07 (м, 4H), 2,24-2,12 (м, 2H), 1,77-1,76 (м, 4H), 1,69 (с, 6H), 1,61-1,56 (м, 3H). ЖХМС: 99,49%,  $m/z=508,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 99,62%.

#### Пример 66

(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид



**Стадия 1: Получение трет-бутил (S) - (1 - (4 - ((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) карбамоил) оксазол-2-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (100 мг, 0,3134 ммоль) подвергали взаимодействию с (S)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил) амино) пирролидин-1-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 14) (140 мг, 0,4702 ммоль), используя EDCI·HCl (91 мг, 0,4702 ммоль), HOBT (64 мг, 0,4702 ммоль), DIPEA (0,218 мл, 1,2539 ммоль) в ДМФ (2 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (170 мг, 90,9%). **ЖХМС:** m/z=599,3 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 88,43%.

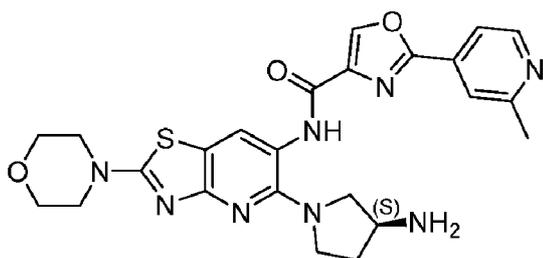
**Стадия 2: Получение (S) -2-(3-аминопирролидин-1-ил) -N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксиамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S) - (1 - (4 - ((2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) тиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) карбамоил) оксазол-2-ил) пирролидин-3-ил) карбамат (170 мг, 0,2839 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя ТФУ (5 мл) и DCM (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (69 мг, 48,93%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,07 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 3,82-3,68 (м, 11H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 4H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 5H), 1,62-1,55 (м, 3H). **ЖХМС:** 98,35%, m/z=499,2 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 97,34%.

**Пример 67**

**(S)-N-(5-(3-Аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (S)-(1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (150 мг, 0,5 ммоль) подвергали реакции замещения с трет-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбаматом (93 мг, 0,5 ммоль), используя карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (195 мг, 87%). ЖХМС:  $m/z=451,3 (M+1)^+$ .

**Стадия 2: Получение трет-бутил (S)-(1-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, трет-бутил (S)-(1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (194 мг, 0,431 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (224 мг, 3,448 ммоль) и хлорида аммония (366 мг, 6,8977 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $H_2O$  (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (171 мг, 94%). ЖХМС:  $m/z=421,2 (M+1)^+$ .

**Стадия 3: Получение трет-бутил (S)-(1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (83 мг, 0,4047 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-

4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (170 мг, 0,4047 ммоль), используя EDCI·HCl (117 мг, 0,6155 ммоль), HOBT (58 мг, 0,4293 ммоль), DIPEA (209 мг, 1,624 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (162 мг, 66%). **ЖХМС:** m/z=607,2 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 95,47%.

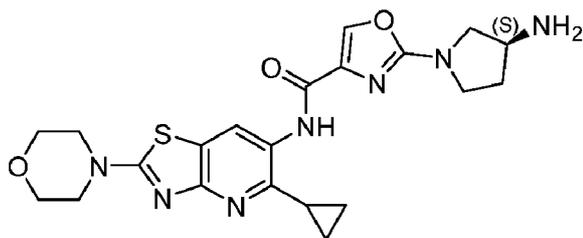
**Стадия 4: Получение (S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (161 мг, 0,2656 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (83 мг, 62%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 8,97 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73-7,71 (д, 1H), 3,84-3,80 (т, 4H), 3,72-3,68 (м, 8H), 3,63-3,54 (м, 2H), 3,33-3,26 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,28-2,24 (м, 1H), 1,82-1,78 (м, 1H). **ЖХМС:** 100%, m/z=507,1 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 97,85%.

**Пример 68**

**(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-циклопропил-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (500 мг, 1,666 ммоль) подвергали взаимодействию с циклопропилбороновой кислотой (286 мг, 3,333 ммоль), используя фосфат калия (882 мг, 4,165 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (57 мг, 0,254 ммоль) и трициклогексилфосфин (70 мг, 0,254 ммоль) в смеси толуол:вода (10/1 мл), что давало сырой

продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (400 мг, 80%). ЖХМС:  $m/z=306,9$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-циклопропил-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(5-циклопропил-6-нитротиазоло [4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (400 мг, 1,307 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (680 мг, 10,457 ммоль) и хлорида аммония (1,13г, 20,916 ммоль) в ТГФ (10 мл), что давало указанное в заголовке соединение (350 мг, 100%). ЖХМС:  $m/z=277,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение трет-бутил (S) - (1-(4-((5-циклопропил-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил) карбамоил) оксазол-2-ил) пирролидин-3-ил) карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-циклопропил-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,362 ммоль) подвергали взаимодействию с (S)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил) амино) пирролидин-1-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 14) (129 мг, 0,434 ммоль), используя EDCI·HCl (102 мг, 0,54 ммоль), HOBT (73 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (0,280 мл, 2,16 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 85,1%). ЖХМС:  $m/z=556,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

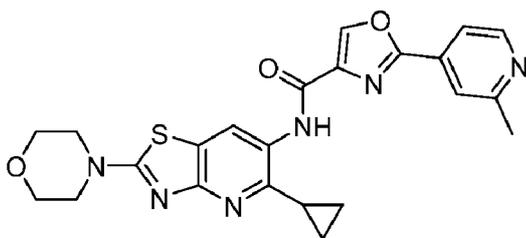
**Стадия 4: Получение (S) - 2-(3-аминопирролидин-1-ил) -N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S) - (1-(4-((5-циклопропил-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил) карбамоил) оксазол-2-ил) пирролидин-3-ил) карбамат (180 мг, 0,324 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя ТФУ (1 мл) и DCM (0,5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 40,8%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,20 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 3,83-3,56 (м, 12H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,22-2,18 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,33-1,21 (м, 2H), 1,07-1,00 (м, 2H). ЖХМС: 98,66%,  $m/z=456,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,53%.

#### Пример 69

**N-(5-Циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

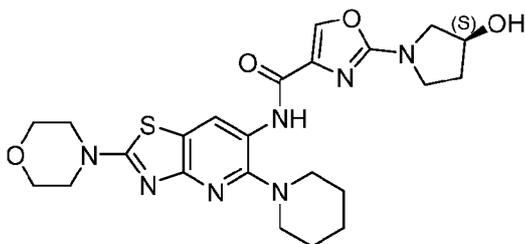


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 69) (100 мг, 0,362 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (110 мг, 0,54 ммоль), используя EDCI·HCl (102 мг, 0,54 ммоль), HOBT (73 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (280 мг, 2,16 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 26,94%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,30 (с, 1H), 8,75-8,57 (м, 2H), 8,48 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75-7,72 (д, 1H), 3,90-3,80 (т, 4H), 3,78-3,70 (т, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,15-1,05 (м, 2H). ЖХМС: 98,37%,  $m/z=463,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,74%.

#### Пример 70

**(S)-2-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



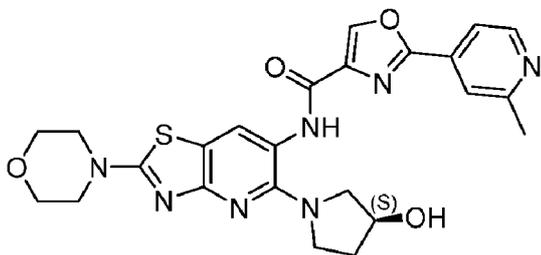
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-

6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (90 мг, 0,281 ммоль) подвергали взаимодействию с (S)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 15) (105 мг, 0,3375 ммоль), используя EDCI·HCl (81 мг, 0,4218 ммоль), HOBT (57 мг, 0,4218 ммоль), DIPEA (145 мг, 1,125 ммоль) в ДМФ (2 мл), и затем подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (63 мг, 84%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,75 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 4,67 (ушир. с, 1H), 3,843,59 (м, 12H), 3,12-3,09 (т, 4H), 2,30-2,10 (м, 2H), 1,85 (с, 4H), 1,63-1,59 (м, 3H). ЖХМС: 100%,  $m/z=500,3$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,36%.

#### Пример 71

**(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (S)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (150 мг, 0,5 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-пирролидин-3-олом (43 мг, 0,5 ммоль), используя карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль) и ДМФ (2 мл), с получением указанного в заголовке продукта (171 мг, 97%). ЖХМС:  $m/z=352,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (S)-1-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (S)-1-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-

b] пиридин-5-ил) пирролидин-3-ол (167 мг, 0,475 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (247 мг, 3,806 ммоль) и хлорида аммония (403 мг, 7,6 ммоль) в ТГФ (10 мл), что давало указанное в заголовке соединение (147 мг, 96,7%). **ЖХМС:**  $m/z=322,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

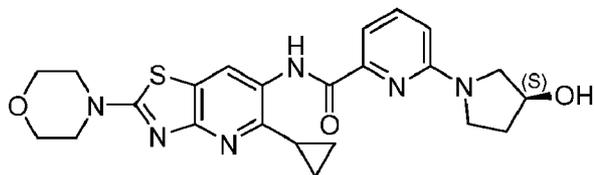
**Стадия 3: Получение (S)-N-(5-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-1-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ол (146 мг, 0,6074 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (124 мг, 0,6074 ммоль), используя EDCI·HCl (175 мг, 0,911 ммоль), HOBT (82 мг, 0,6074 ммоль), DIPEA (354 мг, 2,429 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. **ВЭЖХ**, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 10%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,17 (с, 1H), 8,71-8,70 (д, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,75 (д, 1H), 4,60 (ушир. с, 1H), 3,86-3,83 (т, 4H), 3,76-3,68 (м, 6H), 3,60-3,54 (м, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,26-2,24 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H). **ЖХМС:** 100%,  $m/z=508,4$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 98,23%.

**Пример 72**

**(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиколинамид**



**Стадия 1: Получение 6-бром-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида**

Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 69) (220 мг, 0,797 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-бромпиколиновой кислотой (193 мг,

0,956 ммоль), используя EDCI·HCl (228 мг, 1,19 ммоль), HOBT (112 мг, 0,836 ммоль), DIPEA (308 мг, 2,39 ммоль) в ДМФ (10 мл), что давало указанное в заголовке соединение (200 мг, 54,64%). ЖХМС:  $m/z=460,0$  (M+1)<sup>+</sup>.

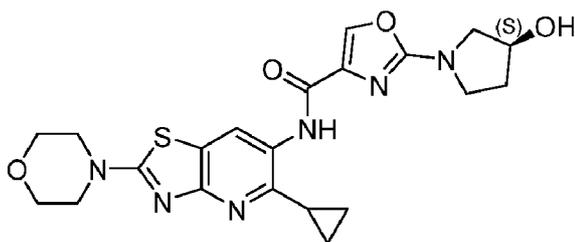
**Стадия 2: Получение (S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил) пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 6-бром-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (100 мг, 0,217 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-пирролидин-3-олом (40 мг, 0,325 ммоль), используя карбонат натрия (92 мг, 0,868 ммоль) в ДМФ (2 мл) при температуре 100°C в течение 4 час, получая указанное в заголовке соединение (55 мг, 54,45%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 10,41 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,71-7,67 (т, 1H), 7,32-7,30 (д, 1H), 6,72-6,70 (д, 1H), 5,00-4,99 (д, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,73-3,70 (т, 4H), 3,58-3,51 (м, 7H), 2,19-2,16 (м, 1H), 2,18-2,00 (м, 2H), 0,98-0,96 (м, 4H). ЖХМС: 100%,  $m/z=467,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,50%.

**Пример 73**

**(S)-N-(5-Циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил) оксазол-4-карбоксамид**



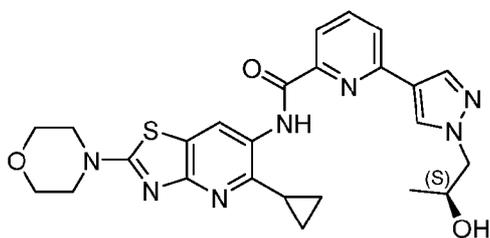
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 69) (80 мг, 0,289 ммоль) подвергали взаимодействию с (S)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 15) (90 мг, 0,289 ммоль), используя EDCI·HCl (83 мг, 0,433 ммоль), HOBT (59 мг, 0,433 ммоль), DIPEA (149 мг, 1,156 ммоль) в ДМФ (5 мл), и затем

подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (40 мг, 44,4%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,19 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,83-3,74 (т, 4H), 3,71-3,60 (м, 9H), 2,10-2,08 (м, 3H), 1,21-1,19 (м, 2H), 1,06-1,02 (м, 2H). ЖХМС: 97,34%,  $m/z=457,4$  (M+1). ВЭЖХ: 95,05%.

#### Пример 74

**(S)-N-(5-Циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил) пиколинамид**



**Стадия 1: Получение N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил) пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 6-бром-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) пиколинамид (продукт со стадии 1 примера 73) (100 мг, 0,217 ммоль) подвергали взаимодействию с 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (79 мг, 0,282 ммоль), используя карбонат натрия (69 мг, 0,651 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (8 мг, 0,108 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (5/1 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 86,9%). ЖХМС:  $m/z=531,7$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение гидрохлорида N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил) пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид (100 мг, 0,188 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (8 мл), что давало указанное в заголовке соединение (90 мг, 94,7%). ЖХМС: m/z=447,7 (M+1)<sup>+</sup>.

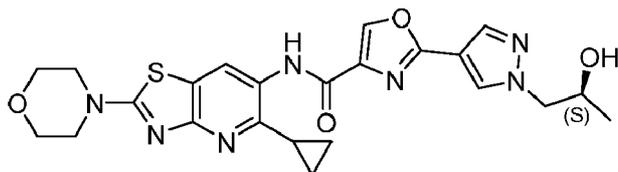
**Стадия 3: Получение (S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, гидрохлорид N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида (90 мг, 0,201 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-2-метилоксираном (24 мг, 0,402 ммоль), используя карбонат натрия (107 мг, 1,00 ммоль) в ДМФ (2 мл), при температуре 140°C в течение 4 час с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 34,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 10,8 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,31-8,30 (д, 2H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 5,02-5,01 (д, 1H), 4,05-4,02 (м, 3H), 3,75 (с, 4H), 3,61 (с, 4H) 2,33-2,23 (м, 1H), 1,08-1,07 (д, 3H), 0,99-0,95 (м, 4H). ЖХМС: m/z=505,7 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,67%.

#### Пример 75

**(S)-N-(5-Циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение гидрохлорида N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 6-бром-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (продукт со стадии 1 примера 73) (100 мг, 0,362 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 16) (95 мг, 0,362 ммоль), используя EDCI·HCl (103 мг, 0,543 ммоль), HOBT (73 мг, 0,543 ммоль), DIPEA (187 мг, 1,448 ммоль) в ДМФ (5 мл), и затем подвергали удалению защитных групп, используя метанол/раствор HCl в метаноле (1/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (145 мг, 85,1%). ЖХМС: m/z=437,7 (M+1)<sup>+</sup>.

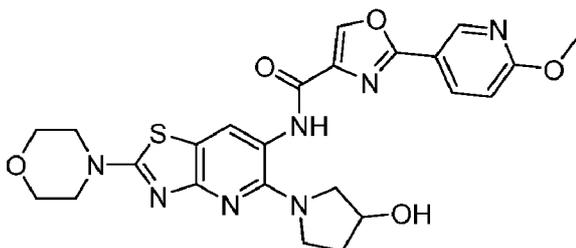
**Стадия 2: Получение (S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид (145 мг, 0,306 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-2-метилоксираном (35 мг, 0,613 ммоль), используя карбонат натрия (162 мг, 1,53 ммоль) в ДМФ (2 мл), при температуре 100°C в течение 14 час с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, 21,2%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,18 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05-8,03 (д, 2H), 4,28-4,25 (д, 3H), 3,83-3,81 (м, 4H), 3,70-3,69 (м, 4H), 2,22-2,15 (м, 2H), 1,28-1,27 (м, 4H), 1,11-1,09 (д, 2H). ЖХМС: 98,69%, m/z=496,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,79%.

**Пример 76**

**N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (125 мг, 0,4166 ммоль) подвергали реакции замещения с гидрохлоридом пирролидин-3-ола (54 мг, 0,437 ммоль), используя карбонат калия (230 мг, 1,666 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке продукта (102 мг, 70%). ЖХМС:  $m/z=351,8$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ол (100 мг, 0,2857 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (52 мг, 0,3428 ммоль) и имидазол (43 мг, 0,712 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 14 час, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 40%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (111 мг, 84%). ЖХМС:  $m/z=465,7$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (110 мг, 0,2365 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (123 мг, 1,8923 ммоль) и хлорида аммония (200 мг, 3,7816 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (101 мг, 99%). ЖХМС:  $m/z=436,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (60 мг, 0,2727 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 7) (100 мг, 0,2298 ммоль), используя EDCI·HCl (80 мг, 0,4108 ммоль), HOBT (39 мг, 0,2865 ммоль), DIPEA (142 мг, 1,095 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (103 мг, 70%). ЖХМС: m/z=637,6 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксиамида**

TBAF (0,3 мл) добавляли в перемешиваемый раствор N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксиамида (100 мг, 0,1569 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония, и твердое вещество фильтровали и сушили с отсосом, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,17 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22-8,20 (д, 1H), 6,88-6,86 (д, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,84-3,53 (м, 9H) 2,50-2,49 (д, 1H), 2,31-2,21 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 2H). ЖХМС: 100%, m/z=524,3 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,99%.

**Пример 77**

**(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксиамид**



**Стадия 1: Получение (S)-4-(5-(3-(tert-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, (S)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ол (продукт со стадии 1 примера 72) (100 мг, 0,2857 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (52 мг, 0,3428 ммоль) и имидазол (43 мг, 0,712 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 14 час, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 40%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (113 мг, 85%). **ЖХМС:** m/z=465,7 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (S)-5-(3-(tert-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (S)-4-(5-(3-(tert-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (110 мг, 0,2365 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (123 мг, 1,8923 ммоль) и хлорида аммония (200 мг, 3,7816 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (20 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (100 мг, 98%). **ЖХМС:** m/z=436,3 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (S)-N-(5-(3-(tert-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-5-(3-(tert-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-

b]пиридин-6-амин (60 мг, 0,2727 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 7) (100 мг, 0,2298 ммоль), используя EDCI·HCl (80 мг, 0,4108 ммоль), HOBT (39 мг, 0,2865 ммоль), DIPEA (142 мг, 1,095 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (102 мг, 70%). ЖХМС: m/z=637,6 (M+1)<sup>+</sup>.

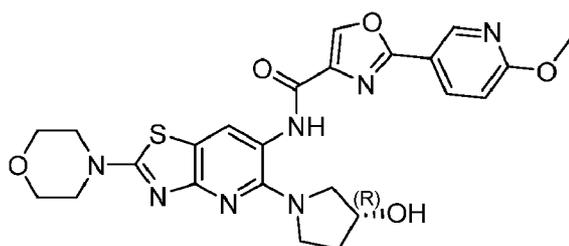
**Стадия 4: Получение (S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида**

TBAF (0,3 мл) добавляли в перемешиваемый раствор (S)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида (100 мг, 0,1569 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония, и твердое вещество фильтровали и сушили с отсосом, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (15 мг, 18%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,17 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22-8,20 (д, 1H), 6,88-6,86 (д, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,83-3,81 (м, 4H), 3,76-3,69 (м, 4H), 3,68-3,51 (м, 4H), 2,47-2,46 (д, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 1H). ЖХМС: 100%, m/z=524,1 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 99,55%.

**Пример 78**

**(R)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (R)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (125 мг, 0,4166 ммоль) подвергали реакции замещения с (R)-пирролидин-3-олом (38 мг, 0,437 ммоль), используя карбонат калия (230 мг, 1,666 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке продукта (101 мг, 70%). ЖХМС:  $m/z=351,8$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (R)-4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, (R)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола (100 мг, 0,2857 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMC хлорид (52 мг, 0,3428 ммоль) и имидазол (43 мг, 0,712 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 14 час, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя в качестве элюента 40%-ный этилацетат в гексане, получая указанное в заголовке соединение (115 мг, 85,5%). ЖХМС:  $m/z=465,7$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (R)-4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (110 мг, 0,2365 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (123 мг, 1,8923 ммоль) и хлорида аммония (200 мг, 3,7816 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (20 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (100 мг, 98%). ЖХМС:  $m/z=436,5$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение (R)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (R)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (60 мг, 0,2727 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 7) (100 мг, 0,2298 ммоль), используя EDCI·HCl (79 мг, 0,4108 ммоль), HOBT (39 мг, 0,2865 ммоль), DIPEA (141 мг, 1,095 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (110 мг, 75%). ЖХМС: m/z=637,6 (M+1)<sup>+</sup>.

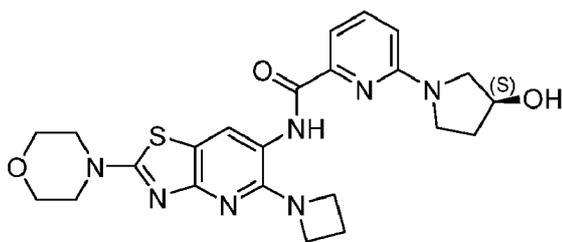
**Стадия 5: Получение (R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксиамида**

ТВАФ (0,3 мл) добавляли в перемешиваемый раствор (R)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксиамида (100 мг, 0,1569 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония, и твердое вещество фильтровали и сушили с отсосом, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (45 мг, 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,17 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22-8,20 (дд, 1H), 6,88-6,86 (д, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,84-3,81 (м, 4H), 3,76-3,63 (м, 4H), 3,61-3,48 (м, 4H), 2,50-2,49 (д, 1H), 2,44-2,22 (м, 1H), 2,04-2,03 (м, 1H). ЖХМС: 100%, m/z=524,1 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,62%.

**Пример 79**

**(S)-N-(5-(Азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-(азетидин-1-ил)-6-нитротиазола [4.5-b]пиридин-2-ил) морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазола [4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,666 ммоль) подвергали реакции замещения с азетидином (76 мг, 1,333 ммоль), используя карбонат натрия (283 мг, 2,664 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке продукта (150 мг, 71,4%). **ЖХМС:**  $m/z=322,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 4-(5-(азетидин-1-ил)-6-нитротиазола [4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (150 мг, 0,465 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (243 мг, 3,726 ммоль) и хлорида аммония (402 мг, 7,440 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (150 мг, crude). **ЖХМС:**  $m/z=292,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-6-бромпиколинамида**

Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (80 мг, 0,2373 ммоль) подвергали взаимодействию с 6-бромпиколиновой кислотой (83 мг, 0,410 ммоль), используя EDCI·HCl (80 мг, 0,41 ммоль), HOBT (55 мг, 0,410 ммоль), DIPEA (141 мг, 1,092 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (130 мг, 100%). **ЖХМС:**  $m/z=477,1$  (M+2)<sup>+</sup>.

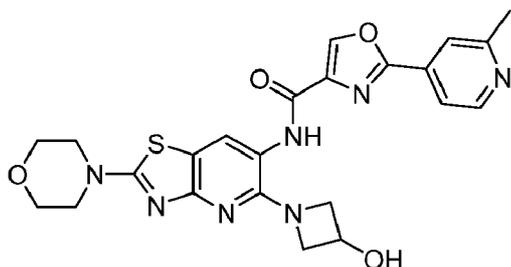
**Стадия 4: Получение (S)-N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил) пиколинамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-6-бромпиколинамид (100 мг, 0,210 ммоль) подвергали реакции замещения с гидрохлоридом (S)-пирролидин-3-ола (40 мг, 0,315 ммоль), используя карбонат натрия (90 мг, 0,840 ммоль) в ДМФ (2 мл), при температуре 100°C в течение 14 час, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 35%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,79 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,55-7,53 (д, 1H), 6,59-6,56 (д, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,26-4,12 (м, 4H), 3,83-3,76 (м, 4H), 3,74-3,65 (м, 8H), 2,32-2,19 (м, 4H). ЖХМС: 97,98%,  $m/z=482,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,38%.

#### Пример 80

N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Получение 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,6666 ммоль) подвергали реакции замещения с гидрохлоридом азетидин-3-ола (109 мг, 1,0 ммоль), используя карбонат натрия (212 мг, 3,0 ммоль) и ДМФ (2 мл), при температуре 80°C в течение 1 часа с получением указанного в заголовке продукта (160 мг, 71,11%). ЖХМС:  $m/z=338,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия 2: Получение 4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ол (160 мг, 0,4742 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMC хлорид (86 мг, 0,5691 ммоль), имидазол (113 мг, 1,658 ммоль) и DAMP (64 мг, 0,5217 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 1 часа, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (210 мг, 98,59%). ЖХМС:  $m/z=452,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 4-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (210 мг, 0,4656 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (244 мг, 3,725 ммоль) и хлорида аммония (399 мг, 7,4501 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (180 мг, 91,83%). ЖХМС:  $m/z=422,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (180 мг, 0,4275 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (131 мг, 0,6413 ммоль), используя EDCI·HCl (123 мг, 0,6413 ммоль), HOBT (87 мг, 0,6413 ммоль), DIPEA (0,297 мл, 1,7102 ммоль) в ДМФ (2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (150 мг, 57,91%).

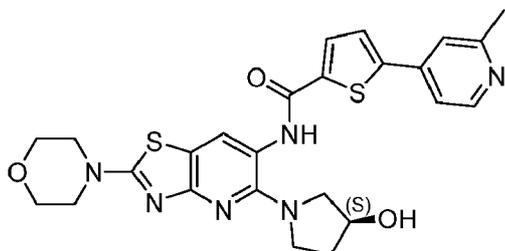
**Стадия 5: Получение N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

В перемешиваемый раствор N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (150 мг, 0,2467 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ТВАФ (1М в ТГФ) (0,5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония, и твердое вещество фильтровали и сушили, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 28,92%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,71 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,68-8,66 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77-7,75 (д, 1H), 5,51-5,49 (д, 1H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,19-4,14 (т, 2H), 3,76-3,70 (м, 6H), 3,56-3,54 (м, 4H), 2,57 (с, 3H). ЖХМС: 100%,  $m/z=494,1$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 98,83%.

#### Пример 81

**(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид**



Стадия 1: Получение **(S)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 соединения 78) (90 мг, 0,206 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 17) (54 мг, 0,248 ммоль), используя EDCI·HCl (59 мг, 0,309 ммоль),

НОВt (42 мг, 0,309 ммоль), DIPEA (106 мг, 0,824 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (120 мг, сырой). ЖХМС:  $m/z=637,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

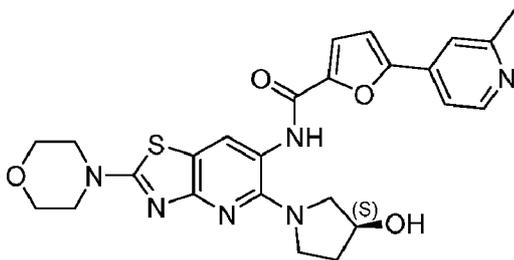
**Стадия 2: Получение (S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил) тиофен-2-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, (S)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил) тиофен-2-карбоксамид (120 мг, 0,188 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/1 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (45 мг, 45,4%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,66 (с, 1H), 8,54-8,53 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,70-7,69 (д, 1H), 7,489-7,480 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,34-7,32 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,83-3,81 (м, 4H), 3,69-3,67 (м, 4H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,19 (м, 1H), 2,18-1,90 (м, 1H). ЖХМС: 99,27%,  $m/z=523,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,58%.

**Пример 82**

**(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (S)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-

b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 соединения 78) (90 мг, 0,206 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (50 мг, 0,248 ммоль), используя EDCI·HCl (59 мг, 0,309 ммоль), HOBT (42 мг, 0,309 ммоль), DIPEA (106 мг, 0,824 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (130 мг, сырой).

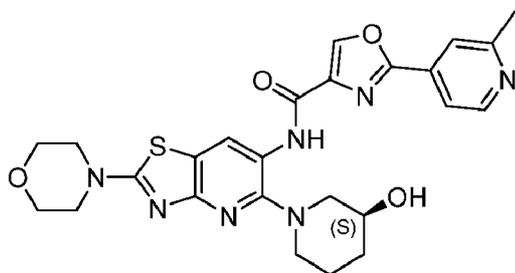
**Стадия 2: Получение (S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, (S)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид (130 мг, 0,209 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/1 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, что давало указанное в заголовке соединение (50 мг, 47,16%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,72 (с, 2H), 8,57-8,55 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44-7,42 (д, 1H), 7,36-7,34 (д, 1H), 7,00-6,99 (д, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,84-3,75 (м, 4H), 3,75-3,65 (м, 6H), 3,55-3,43 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,42-2,39 (м, 1H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,06-1,99 (м, 1H). ЖХМС: 97,85%,  $m/z=507,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 99,02%.

**Пример 83**

**(S)-N-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (S)-4-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, (S)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ол (продукт со стадии 1 примера 59) (210 мг, 0,575 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMC хлорид (108 мг, 0,719 ммоль), имидазол (98 мг, 1,438 ммоль) и DMAP (88 мг, 0,719 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 14 час, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (177 мг, 64%). **ЖХМС:** m/z=480,3 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (S)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (S)-4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (175 мг, 0,3645 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (190 мг, 2,916 ммоль) и хлорида аммония (312 мг, 5,833 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (20/10/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (162 мг, 98,7%). **ЖХМС:** m/z=450,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (S)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксиамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (160 мг, 0,355 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (91 мг, 0,444 ммоль), используя NATU (202 мг, 0,532 ммоль) и DIPEA (183 мг, 1,42 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (198 мг, 88%). **ЖХМС:** m/z=634,3 (M-1)<sup>+</sup>.

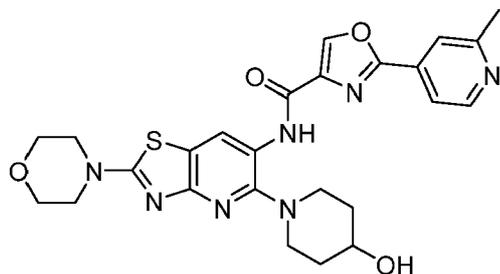
**Стадия 4: Получение (S)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксиамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, (S)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (197 мг, 0,3102 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (138 мг, 85,7%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,78 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,71-8,69 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77-7,75 (д, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 4H), 3,71-3,67 (м, 4H), 3,33-3,32 (м, 1H), 3,24-3,13 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,21-2,00 (м, 1H), 1,86-1,83 (м, 3H). ЖХМС: 98,40%,  $m/z=522,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,37%.

#### Пример 84

**N-(5-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,6666 ммоль) подвергали реакции замещения с пиперидин-4-олом (68 мг, 0,666 ммоль), используя карбонат калия (311 мг, 2,66 ммоль) и ДМФ (5 мл), при КТ в течение 14 час с получением указанного в заголовке продукта (211 мг, 87%). ЖХМС:  $m/z=366,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 4-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-

b] пиридин-5-ил) пиперидин-4-ол (210 мг, 0,575 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (108 мг, 0,7191 ммоль), имидазол (98 мг, 1,438 ммоль) и DMAP (88 мг, 0,719 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 1 часа, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 1%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (216 мг, 78,2%). ЖХМС:  $m/z=480,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 4-(5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) морфолин (215 мг, 0,448 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (233 мг, 3,583 ммоль) и хлорида аммония (387 мг, 7,16 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (20 мл/5 мл/2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (161 мг, 80%). ЖХМС:  $m/z=450,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение N-(5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (160 мг, 0,355 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (91 мг, 0,444 ммоль), используя NATU (202 мг, 0,532 ммоль) и DIPEA (0,183 мг, 1,42 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (192 мг, 68%). ЖХМС:  $m/z=634,3$  (M-1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

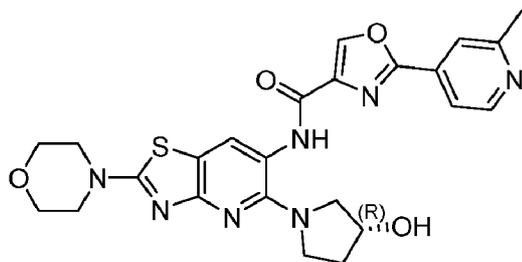
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, N-(5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-

b] пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид (191 мг, 0,3 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (130 мг, 83,3%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,87 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,70-8,68 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75-7,73 (д, 1H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 4H), 3,70-3,67 (м, 4H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,11-3,08 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,22-2,15 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,69-1,68 (м, 1H). ЖХМС: 94,22%,  $m/z=522,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,51%.

### Пример 85

(R)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Получение (R)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 79) (150 мг, 0,34 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (85 мг, 0,413 ммоль), используя NATU (196 мг, 0,517 ммоль) и DIPEA (177 мг, 1,37 ммоль) в ДМФ (8 мл), что давало указанное в заголовке соединение (120 мг, 52,1%). ЖХМС:  $m/z=622,3$  (M+1)<sup>+</sup>.

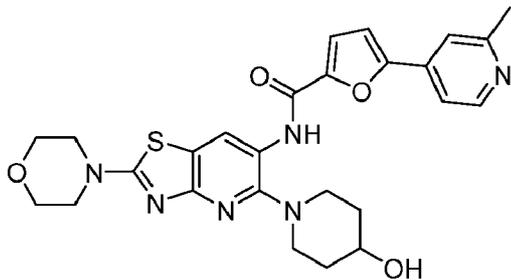
Стадия 2: Получение (R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, (R)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (120 мг, 0,1759 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (77 мг, 65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,99 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,78-7,76 (д, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,74-3,72 (м, 4H), 3,64-3,52 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,09 (с, 1H), 1,89-1,87 (м, 1H), 1,84-1,77 (м, 1H). ЖХМС: 97,25%,  $m/z=508,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,18%.

#### Пример 86

N-(5-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид



Стадия 1: Получение N-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 85) (150 мг, 0,334 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (68 мг, 0,334 ммоль), используя NATU (190 мг, 0,501 ммоль) и DIPEA (172 мг, 1,336 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (165 мг, 77,8%). ЖХМС:  $m/z=633,3$  (M-1) $^+$ .

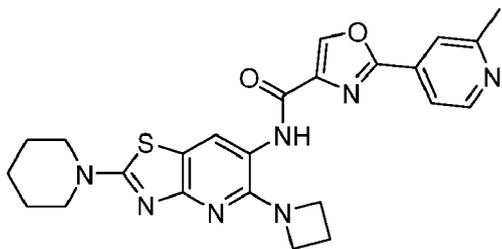
Стадия 2: Получение N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, N-(5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид (160 мг, 0,252 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (107 мг, 81,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 9,61 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55-8,53 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68-7,67 (д, 1H), 7,45-7,44 (д, 2H), 4,74 (с, 1H), 3,74-3,73 (м, 4H), 3,66-3,58 (м, 5H), 2,90-2,83 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,71-1,88 (м, 2H), 1,64-1,61 (м, 2H). ЖХМС: 99,09%, m/z=521,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,12%.

#### Пример 87

**N-(5-(Азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 5-(азетидин-1-ил)-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 2 примера 22) (250 мг, 0,8389 ммоль) подвергали реакции замещения с гидроклоридом азетидина (117 мг, 1,2583 ммоль), используя карбонат натрия (267 мг, 2,5167 ммоль) и ДМФ (5 мл), при КТ в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта (170 мг, 63,43%). ЖХМС: m/z=320,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 5-(азетидин-1-ил)-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин (170 мг, 0,5329 ммоль) восстанавливали

с помощью порошка цинка (228 мг, 4,2633 ммоль) и хлорида аммония (558 мг, 8,5266 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (140 мг, 90,9%).  
**ЖХМС:** m/z=290,1 (M+1)<sup>+</sup>.

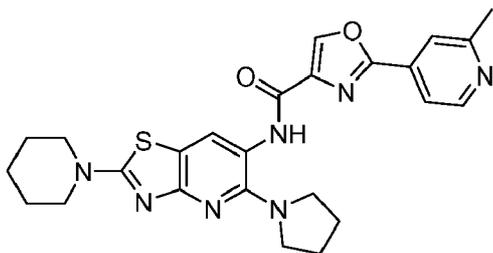
**Стадия 3: Получение N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (140 мг, 0,4844 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (119 мг, 0,5813 ммоль), используя NHTU (294 мг, 0,6297 ммоль) и DIPEA (0,338 мл, 1,9377 ммоль) в ДМФ (3 мл), что давало указанное в заголовке соединение (96 мг, 41,73%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,70-8,69 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,38-8,36 (д, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,78-7,76 (д, 1H), 4,24-4,20 (т, 4H), 3,65 (с, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,40-2,33 (м, 2H), 1,69 (с, 6H). **ЖХМС:** 100%, m/z=476,1 (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 97,70%.

**Пример 88**

**2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 2 примера 22) (250 мг, 0,8389 ммоль) подвергали реакции замещения с пирролидином (90 мг, 1,2583 ммоль), используя карбонат натрия (178 мг, 1,6778 ммоль) и ДМФ (5 мл), при КТ в течение ночи с получением

указанного в заголовке продукта (200 мг, 71,42%). ЖХМС:  $m/z=334,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин (200 мг, 0,5998 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (257 мг, 4,7988 ммоль) и хлорида аммония (628 мг, 9,5977 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (140 мг, 76,92%). ЖХМС:  $m/z=304,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

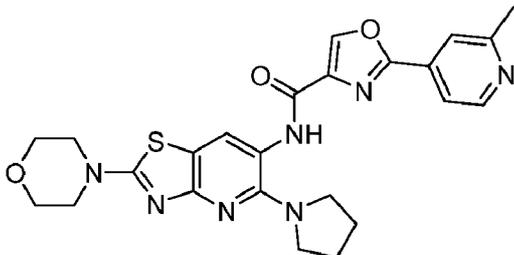
**Стадия 3: Получение 2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,3300 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (81 мг, 0,3960 ммоль), используя HATU (163 мг, 0,4290 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,3201 ммоль) в ДМФ (3 мл), что давало указанное в заголовке соединение (59 мг, 36,64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 8,95 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73-7,71 (д, 1H), 3,75-3,65 (м, 4H), 3,55-3,49 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 1,99-1,94 (м, 4H), 1,69 (с, 6H). ЖХМС: 98,26%,  $m/z=490,1$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,87%.

**Пример 89**

**2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(6-нитро-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил) морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,666 ммоль) подвергали реакции замещения с пирролидином (71 мг, 0,999 ммоль), используя карбонат калия (275 мг, 1,998 ммоль) и ДМФ (5 мл), при КТ в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта (200 мг, 89,68%). ЖХМС:  $m/z=336,0$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 4-(6-нитро-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (200 мг, 0,597 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (310 мг, 4,776 ммоль) и хлорида аммония (515 мг, 9,552 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (200 мг, сырой). ЖХМС:  $m/z=306,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

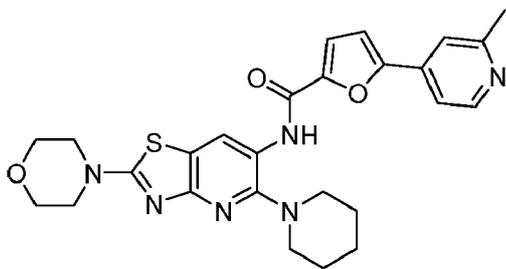
**Стадия 3: 2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,327 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (80 мг, 0,393 ммоль), используя NATU (186 мг, 0,490 ммоль) и DIPEA (169 мг, 1,3081 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (90 мг, 56,2%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  8,94 (с, 1H), 8,70-8,68 (д, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73-7,71 (д, 1H), 3,83-3,80 (м, 4H), 3,70-3,65 (м, 4H), 3,56-3,52 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,00-1,95 (м, 4H). ЖХМС: 100%,  $m/z=492,1$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,29%.

**Пример 90**

**5-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) фуран-2-карбоксамид**

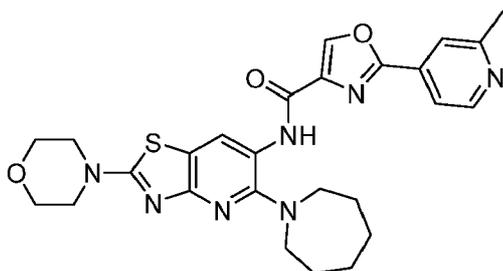


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (150 мг, 0,468 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (114 мг, 0,562 ммоль), используя  $\text{NATU}$  (267 мг, 0,702 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (241 мг, 1,872 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 25,4%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,08 (с, 1H), 8,58-8,57 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44-7,42 (д, 1H), 7,35-7,34 (д, 1H), 7,02-7,01 (д, 1H), 3,84-3,82 (м, 4H), 3,71-3,68 (м, 4H), 3,13-3,10 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 1,99-1,86 (м, 4H), 1,69 (с, 2H). ЖХМС: 100%,  $m/z=505,3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,52%.

#### Пример 91

**N-(5-(Азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-(азепан-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (250 мг, 0,8333 ммоль) подвергали реакции замещения с азепаном (165 мг, 1,6666 ммоль), используя карбонат натрия (221 мг, 2,0833 ммоль) и ДМФ (4 мл), при температуре 80°C в течение 2 час с получением

указанного в заголовке продукта (200 мг, 66,22%). ЖХМС:  $m/z=364,0$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 4-(5-(азепан-1-ил)-6-нитротиазоло [4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (200 мг, 0,550 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (236 мг, 4,407 ммоль) и хлорида аммония (577 мг, 8,8154 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (100 мг, 52,93%). ЖХМС:  $m/z=334,3$  (M+1)<sup>+</sup>.

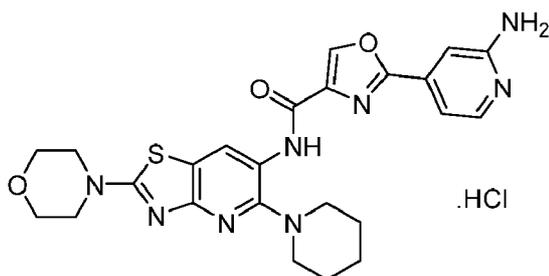
**Стадия 3: Получение N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,300 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (74 мг, 0,360 ммоль), используя HATU (149 мг, 0,390 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,2012 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (84 мг, 53,84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  9,85 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,69-8,67 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,71 (д, 1H), 3,84-3,81 (м, 4H), 3,70-3,67 (м, 4H), 3,39-3,32 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 1,93 (с, 8H). ЖХМС: 89,19%,  $m/z=520,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,29%.

**Пример 92**

**Гидрохлорид 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

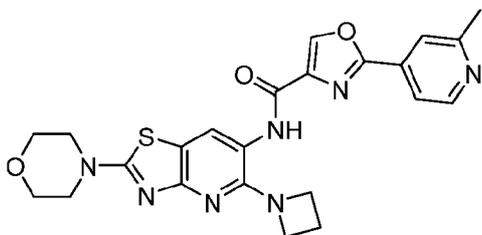


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 6 примера 20) (70 мг, 0,2191 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 19) (74 мг, 0,2410 ммоль), используя НАТУ (108 мг, 0,2848 ммоль) и DIPEA (0,153 мл, 0,8765 ммоль) в ДМФ (2 мл), и затем подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле/DCM (2/5 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, что давало указанное в заголовке соединение (47 мг, 52,80%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,61 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,49-8,41 (м, 2H), 8,21-8,19 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,30-7,28 (д, 1H), 3,74-3,73 (м, 4H), (3,52-3,60 (м, 4H), 3,06-3,01 (м, 4H), 1,82-1,78 (м, 4H), 1,64-1,61 (м, 2H). ЖХМС: 93,04%,  $m/z=507,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 98,15%.

### Пример 93

**N-(5-(Азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



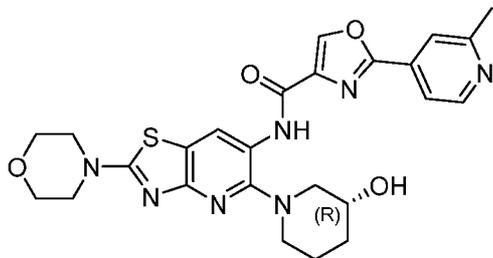
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 80) (100 мг, 0,344 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (105 мг, 0,517 ммоль), используя НАТУ (196 мг, 0,517 ммоль) и DIPEA (177 мг, 1,376 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 25,0%).

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,71-8,69 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,42-8,39 (д, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,75-7,73 (д, 1H), 4,26-4,21

(т, 4H), 3,84-3,80 (м, 4H), 3,69-3,66 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 2H). **ЖХМС:** 94,95%,  $m/z=478,1$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 98,37%.

#### Пример 94

**(R)-N-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (R)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (400 мг, 1,333 ммоль) подвергали реакции замещения, используя гидрохлорид (R)-пиперидин-3-ола (218 мг, 1,6 ммоль), используя карбонат калия (552 мг, 4 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 14 час, получая указанное в заголовке соединение (420 мг, 86,4%). **ЖХМС:**  $m/z=365,3$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (R)-4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, (R)-1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ола (420 мг, 0,903 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (110 мг, 0,903 ммоль), имидазол (92 мг, 1,354 ммоль) и DMAP (204 мг, 1,354 ммоль) в ДМФ/DCM (10/2 мл), при КТ в течение 0,5 часа, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (520 мг, 94,5%). **ЖХМС:**  $m/z=480,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, (R)-4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло [4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (520 мг, 0,898 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (467 мг, 7,184 ммоль) и хлорида аммония (776 мг, 14,368 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (500 мг crude). ЖХМС: m/z=450,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение (R)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (120 мг, 0,266 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (81 мг, 0,399 ммоль), используя NUTU (152 мг, 0,399 ммоль) и DIPEA (137 мг, 1,064 ммоль) в ДМФ (3 мл), что давало сырое указанное в заголовке соединение (200 мг). ЖХМС: m/z=636,2 (M+1)<sup>+</sup>.

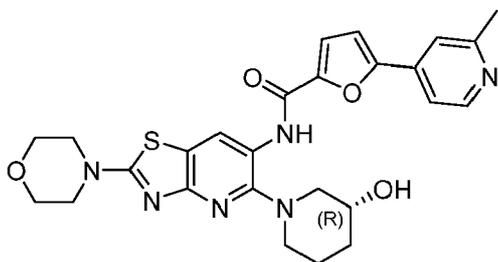
**Стадия 5: Получение (R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 77, (R)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (200 мг, 0,314 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя TBAF/ТГФ (2/5 мл), что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. пластины, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, 30,4%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,92 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,69–7,67 (д, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,84–3,82 (м, 4H), 3,71–3,69 (м, 4H), 3,39–3,36 (м, 1H), 3,34–3,31 (м, 3H), 3,12–3,05 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,20–2,10 (м, 1H), 1,90–1,60 (м, 3H). ЖХМС: 97,74%,  $m/z=522,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,12%.

#### Пример 95

(R)-N-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

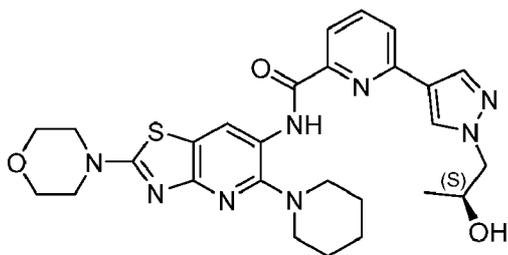


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, (R)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 95) (100 мг, 0,209 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (51 мг, 0,250 ммоль), используя HATU (120 мг, 0,315 ммоль) и DIPEA (108 мг, 0,840 ммоль) в ДМФ (5 мл) и затем подвергали удалению защитных групп, используя TBAF/ТГФ (1/2 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. пластины, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, 59,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,33 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,57–8,56 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45–7,44 (д, 1H), 7,37–7,35 (д, 1H), 7,00–6,99 (д, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,84–3,81 (м, 4H), 3,71–3,69 (м, 4H), 3,36–3,11 (м, 1H), 3,19–3,10 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,39 (с, 1H), 2,17–2,11 (м, 1H), 1,99–1,90 (м, 1H), 1,80–1,77 (м, 2H). ЖХМС: 93,43%,  $m/z=521,4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,34%.

#### Пример 96

(S)-6-(1-(2-Гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид

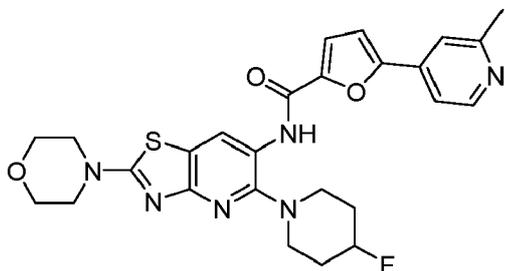


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид (пример 21) (200 мг, 0,380 ммоль) подвергали реакции замещения с (S)-2-метилоксираном (34 мг, 0,570 ммоль), используя карбонат натрия (201 мг, 1,900 ммоль) в ДМФ (5 мл), при температуре 100°C в течение 14 час с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. пластины, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, 24,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  10,59 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,97-7,96 (м, 2H), 5,02 (с, 1H), 4,06-4,04 (м, 3H), 3,72-3,70 (м, 4H), 3,58-3,55 (м, 4H), 3,02-2,89 (м, 4H), 1,78-1,73 (м, 4H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,11-1,04 (м, 3H). ЖХМС: 92,56%,  $m/z=549,3$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,98%.

#### Пример 97

**N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 59, 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ол (продукт со стадии 1 примера 85) (450 мг, 1,3846 ммоль) фторировали, используя DAST (0,3 мл,

2,353 ммоль) в DCM (10 мл), при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента с получением сырого указанного в заголовке соединения (360 мг). ЖХМС:  $m/z=368,0$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) морфолин (360 мг, 0,9809 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (510 мг, 0,7847 ммоль) и хлорида аммония (423 мг, 0,7847 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл/1 мл), что давало сырой продукт (240 мг). ЖХМС:  $m/z=338,3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

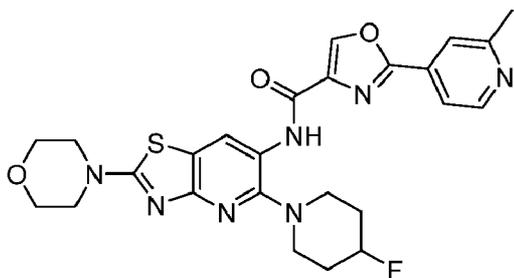
**Стадия 3: Получение N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (120 мг, 0,3560 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (86 мг, 0,4272 ммоль), используя НАТУ (202 мг, 0,5341 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,424 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (75 мг, 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,85 (с, 1H), 8,55-8,53 (д, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,69-7,68 (д, 1H), 7,46 (с, 2H), 4,95-4,79 (м, 1H), 3,75-3,73 (м, 4H), 3,60-3,58 (м, 4H), 3,28-3,27 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,06-2,02 (м, 2H), 1,92-1,90 (м, 2H). ЖХМС: 100%,  $m/z=523,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,39%.

**Пример 98**

**N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

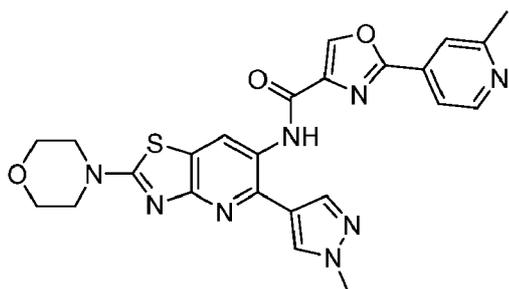


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 98) (120 мг, 0,3560 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (87 мг, 0,4272 ммоль), используя HATU (202 мг, 0,5341 ммоль) и DIPEA (183 мг, 1,024 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 20%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,72 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,91-8,89(м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,14-8,12 (д, 1H), 5,08-4,91 (м, 1H), 3,7-3,73 (м, 4H), 3,60-3,58 (м, 4H), 3,27-3,23 (м, 2H), 3,16 (с, 1H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 2H). ЖХМС: 99,32%,  $m/z=524,0$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,71%.

#### Пример 99

**N-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,66 ммоль) подвергали взаимодействию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (200 мг, 0,99

ммоль), используя натрия йодид (200 мг, 1,33 ммоль), карбонат калия (220 мг, 1,99 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (48 мг, 0,066 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (0,5/0,2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (150 мг, %). ЖХМС: m/z=346,9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (150 мг, 0,43 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (220 мг, 3,4 ммоль) и хлорида аммония (360 мг, 6,9 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл) (2 мл), что давало сырой продукт (100 мг). ЖХМС: m/z=317,3 (M+1)<sup>+</sup>.

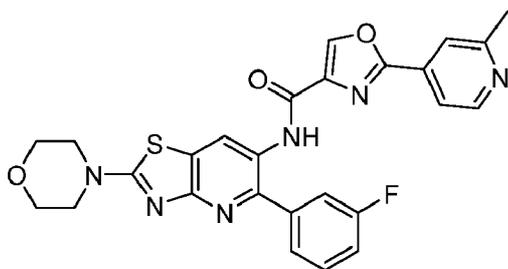
**Стадия 3: Получение N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксиамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,316 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (77 мг, 0,38 ммоль), используя NUTU (156 мг, 0,41 ммоль) и DIPEA (122 мг, 0,94 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, %).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 10,1 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,71-8,70 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80-7,79 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,82-3,76 (м, 4H), 3,69-3,64 (м, 4H), 2,60 (с, 3H). ЖХМС: 97,70%, m/z=503,2 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,20%.

**Пример 100**

**N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксиамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-(3-фторфенил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (250 мг, 0,83 ммоль) подвергали взаимодействию с 3-фторфенил бороновой кислотой (173 мг, 1,25 ммоль), используя йодид натрия (375 мг, 2,5 ммоль), карбонат калия (517 мг, 3,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (61 мг, 0,1056 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (0,5/0,2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (200 мг, %). ЖХМС: m/z=361,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(5-(3-фторфенил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (360 мг, 0,9809 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (510 мг, 0,7847 ммоль) и хлорида аммония (423 мг, 0,7847 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало сырой продукт (240 мг). ЖХМС: m/z=330,9 (M+1)<sup>+</sup>.

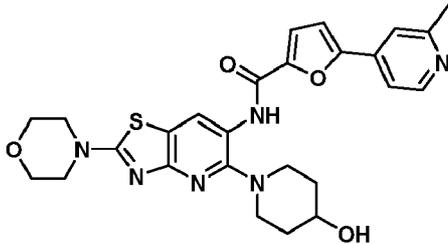
**Стадия 3: Получение N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксиамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (120 мг, 0,36 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (89 мг, 0,43 ммоль), используя NUTU (180 мг, 0,47 ммоль) и DIPEA (190 мг, 1,45 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (50 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10,10 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,68-8,67 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71-7,70 (д, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,27-7,24 (т, 1H), 3,77-3,75 (м, 4H), 3,70-3,66 (м, 4H), 2,54 (с, 3H). ЖХМС: 97,4%,  $m/z=517,0$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,80%.

#### Пример 101

**N- (5- (4-Гидроксипиперидин-1-ил) -2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) -5- (2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоксамид**

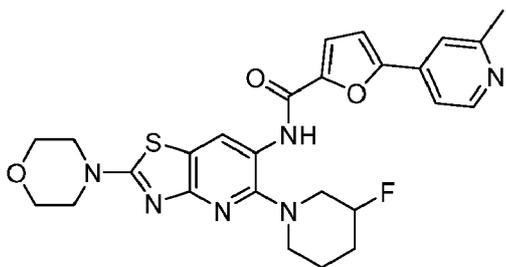


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 85) (200 мг, 0,445 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (135 мг, 0,668 ммоль), используя NHTU (253 мг, 0,668 ммоль) и DIPEA (230 мг, 1,780 ммоль) в DMF (5 мл), и затем подвергали удалению защитных групп, используя метанол/раствор HCl в метаноле (1/5 мл), что давало сырой продукт. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, 30,4%).

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц):  $\delta$  9,33 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,58-8,57 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46-7,45 (д, 1H), 7,37-7,36 (д, 1H), 7,01-7,00 (д, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,85-3,82 (м, 4H), 3,71-3,69 (м, 4H), 3,35-3,33 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,35 (с, 1H), 2,14-2,12 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,79-1,77 (м, 2H). ЖХМС: 99,89%,  $m/z=521,20$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,27%.

#### Пример 102

**N- (5- (3-Фторпиперидин-1-ил) -2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) -5- (2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоксамид**

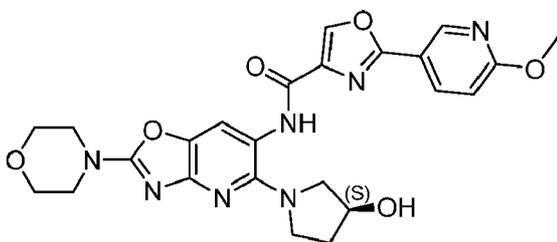


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, (S)-5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 4 примера 59) (200 мг, 0,593 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (180 мг, 0,890 ммоль), используя HATU (338 мг, 0,890 ммоль) и DIPEA (305 мг, 2,372 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 12,9%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,51 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,56-8,54 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,48-7,46 (д, 1H), 7,35-7,34 (д, 1H), 7,00-6,99 (д, 1H), 5,05-4,90 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 4H), 3,71-3,68 (м, 4H), 3,49-3,44 (м, 2H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,20-2,17 (м, 2H), 1,79-1,75 (м, 2H).  $^13\text{C}$  ЯМР: 98,09%,  $m/z=523,0$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 99,18%.

### Пример 103

(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид



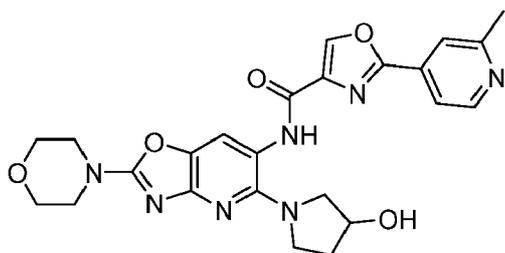
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, (S)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 39) (130 мг, 0,3090 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метоксипиридин-5-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой

(промежуточное соединение 7) (80 мг, 0,3636 ммоль), используя EDCI·HCl (105 мг, 0,5454 ммоль), HOBT (52 мг, 0,3817 ммоль), DIPEA (188 мг, 1,454 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя 1М TBAF в ТГФ/ТГФ (0,3/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (59 мг, 33%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,46 (с, 1H), 8,89–8,88 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,23–8,19 (дд, 1H), 6,88–6,85 (дд, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,83–3,80 (м, 4H), 3,75–3,72 (м, 4H), 3,50–3,48 (м, 4H), 2,85 (с, 1H), 2,26–2,22 (м, 1H), 2,05–2,01 (м, 1H). ЖХМС: 100%,  $m/z=508,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,32%.

#### Пример 104

**N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (250 мг, 0,880 ммоль) подвергали реакции замещения с пирролидин-3-олом (108 мг, 0,880 ммоль), используя карбонат калия (183 мг, 1,320 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке продукта (210 мг, 72,41%). ЖХМС:  $m/z=335,8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пирролидин-3-ол (150 мг, 0,447 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (102 мг,

0,6716 ммоль), имидазол (60 мг, 0,8955 ммоль) и DMAP (10 мг, 0,089 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 2 час, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (160 мг, 80%). ЖХМС:  $m/z=449,8$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридин (160 мг, 0,3555 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (0,1859 мг, 2,8444 ммоль) и хлорида аммония (304 мг, 5,688 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (5 мл/2 мл/1 мл), с получением указанного в заголовке продукта (90 мг, 60,44%). ЖХМС:  $m/z=420,5$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

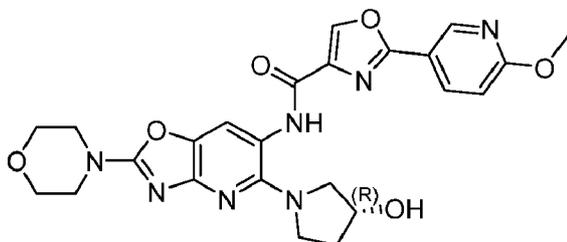
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (80 мг, 0,190 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (42 мг, 0,229 ммоль), используя EDCI·HCl (54 мг, 0,286 ммоль), HOBT (38 мг, 0,2863 ммоль), DIPEA (99 мг, 0,7637 ммоль) в ДМФ (3 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя TBAF/ТГФ (0,173/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (30 мг, 53,57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,46 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74-7,70 (д, 1H), 4,57 (с, 1H), 3,82-3,81 (м, 4H), 3,75-3,74 (м, 4H), 3,61-3,59 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 2,80-2,78 (д, 1H),

2,68 (с, 1H), 2,27-2,24 (м, 2H), 2,05-2,02 (м, 2H), 1,03-0,99 (м, 1H). ЖХМС: 100%, m/z=492,1 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,80%.

#### Пример 105

**(R)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

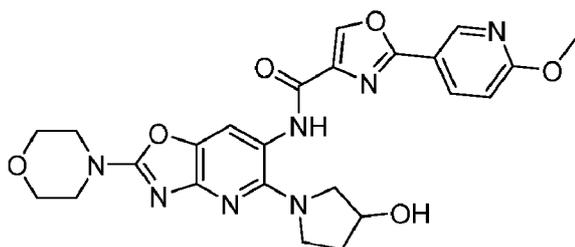


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии пример 45, (R)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 41) (57 мг, 0,1357 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метоксипиридин-5-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 7) (35 мг, 0,1628 ммоль), используя EDCI·HCl (38 мг, 0,2035 ммоль), HOBT (27 мг, 0,2035 ммоль), DIPEA (70 мг, 0,542 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя TBAF/ТГФ (0,144/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (10 мг, 20,44%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,47 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22-8,20 (д, 1H), 6,88-6,86 (д, 1H), 4,56-4,45 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,82-3,81 (м, 4H), 3,75-3,74 (м, 4H), 3,65-3,47 (м, 3H), 2,35-2,26 (м, 2H), 2,20-2,01 (м, 2H). ЖХМС: 94,67%, m/z=507,7 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,15%.

#### Пример 106

**N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид**

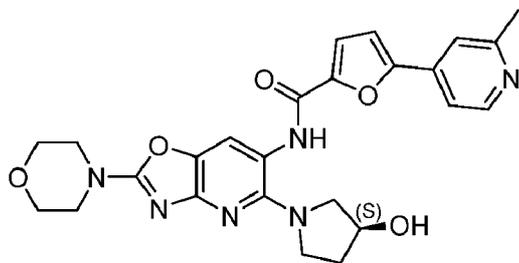


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 105) (90 мг, 0,2142 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метоксипиридин-5-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 7) (56 мг, 0,2571 ммоль), используя EDCI·HCl (62 мг, 0,3214 ммоль), HOBT (43 мг, 0,3214 ммоль), DIPEA (110 мг, 0,8571 ммоль) в ДМФ (3 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя TBAF/ТГФ (0,144/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (15 мг, 31,25%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,47 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22-8,20 (д, 1H), 6,88-6,86 (д, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,83-3,81 (м, 4H), 3,75-3,73 (м, 4H), 3,55-3,45 (м, 4H), 2,94-2,93 (д, 1H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H). ЖХМС: 98,15%,  $m/z=507,7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,95%.

#### Пример 107

**(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид**



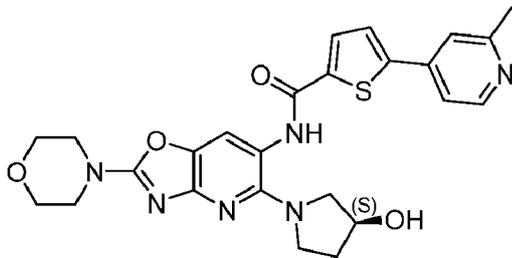
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, (S)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 39) (109 мг, 0,261 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (53 мг, 0,261 ммоль), используя EDCI·HCl (75 мг, 0,3916 ммоль), HOBT (37 мг, 0,2741 ммоль), DIPEA (135 мг, 1,046 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп,

используя ТВАФ/ТГФ (1/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (26 мг, 41,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  8,49-8,47 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74-7,72 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,40-7,39 (д, 1H), 7,33-7,32 (д, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,83-3,77 (м, 4H), 3,74-3,69 (м, 4H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 1H). ЖХМС: 100%,  $m/z=491,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,91%.

#### Пример 108

(S)-N-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

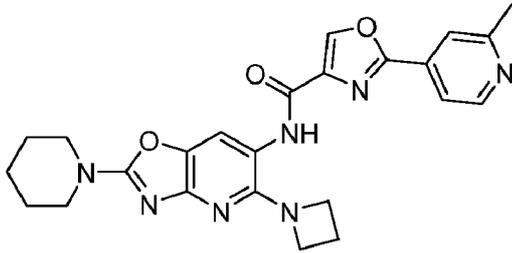


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, (S)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 39) (109 мг, 0,261 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 17) (57 мг, 0,261 ммоль), используя  $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$  (75 мг, 0,3916 ммоль),  $\text{HOBT}$  (37 мг, 0,2741 ммоль),  $\text{DIPEA}$  (135 мг, 1,046 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя ТВАФ/ТГФ (1/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (55 мг, 66%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  8,46-8,45 (д, 1H), 7,93-7,92 (д, 1H), 7,76-7,75 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57-7,56 (д, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,83-3,75 (м, 4H), 3,72-3,68 (м, 6H), 3,51-3,50 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,07-2,05 (м, 1H), 1,93-1,92 (м, 1H). ЖХМС: 92,94%,  $m/z=507,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,09%.

## Пример 109

**N- (5- (Азетидин-1-ил) -2- (пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) -2- (2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 5-хлор-2- (пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2- (метилтио) оксазоло [4.5-b] пиридин (продукт со стадии 3 примера 2) (3 г) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (8 мл) и ТГФ (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 90%). ЖХМС:  $m/z=238,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-хлор-6-нитро-2- (пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 4 примера 20, 5-хлор-2- (пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин (4г, 168 ммоль) нитровали, используя нитрат калия (3,4г, 337 ммоль) и конц. серную кислоту (20 мл), при КТ в течение 3 час с получением сырого указанного в заголовке соединения (4 г). ЖХМС:  $m/z=283,0$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 5- (азетидин-1-ил) -6-нитро-2- (пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-6-нитро-2- (пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин (400 мг, 1,418 ммоль) подвергали реакции замещения с гидроклоридом азетидина (161 мг, 1,7021 ммоль), используя карбонат калия (391 мг, 2,836 ммоль) и ТГФ (5 мл), с получением сырого продукта (300 мг). ЖХМС:  $m/z=304,3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 5- (азетидин-1-ил) -2- (пиперидин-1-ил) оксазоло [4.5-b] пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-(азетидин-1-ил)-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин (300 мг, 0,990 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (514 мг, 7,92 ммоль) и хлорида аммония (427 мг, 7,92 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало сырой продукт (200 мг). **ЖХМС:**  $m/z=274,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

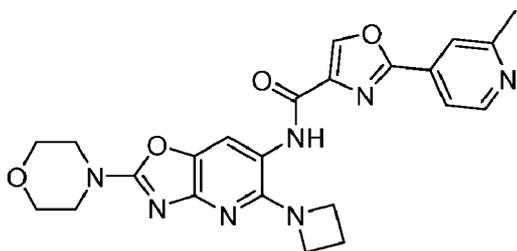
**Стадия 5: Получение N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (100 мг, 0,366 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (90 мг, 0,439 ммоль), используя HATU (208 мг, 0,549 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,465 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 36%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9,81 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78-7,77 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,97-3,93 (т, 4H), 3,65-3,60 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,20-2,17 (т, 2H), 1,62 (с, 6H). **ЖХМС:** 97,60%,  $m/z=460,1$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 96,38%.

**Пример 110**

**N-(5-(Азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 5-(азетидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-*b*]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-*b*]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (200 мг, 0,701 ммоль) подвергали реакции замещения с азетидином (81 мг, 0,140 ммоль) and

ТГФ (5 мл), при КТ в течение 2 час с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 73,39%). **ЖХМС:**  $m/z=306,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-(азетидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридин (160 мг, 0,5245 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (274 мг, 4,196 ммоль) и хлорида аммония (448 мг, 8,393 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/Н<sub>2</sub>О (8 мл/2 мл/1 мл), с получением указанного в заголовке продукта (138 мг, 95,83%). **ЖХМС:**  $m/z=274,1$  ( $M-1$ )<sup>+</sup>.

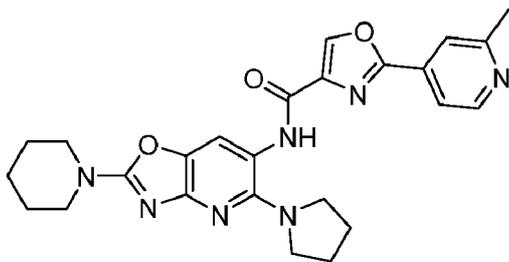
**Стадия 3: Получение N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (150 мг, 0,5454 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (166 мг, 0,818 ммоль), используя EDCI·HCl (156 мг, 0,818 ммоль), HOBT (110 мг, 0,818 ммоль) и DIPEA (282 мг, 2,1818 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 8,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,70-8,69 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75-7,74 (д, 1H), 4,19-4,15 (т, 4H), 3,82-3,81 (м, 4H), 3,74-3,73 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,37-2,33 (т, 2H). **ЖХМС:** 83,88%,  $m/z=462,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 95,19%.

**Пример 111**

**2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил) оксазоло [4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 5-хлор-6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин (продукт со стадии 2 примера 110) (400 мг, 1,418 ммоль) подвергали реакции замещения с пирролидином (120 мг, 1,7021 ммоль) в ТГФ (10 мл), с получением сырого продукта (300 мг). **ЖХМС:**  $m/z=318,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин (300 мг, 0,946 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (492 мг, 7,57 ммоль) и хлорида аммония (409 мг, 7,57 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $H_2O$  (5 мл/2 мл/1 мл), что давало сырой продукт (200 мг). **ЖХМС:**  $m/z=288,1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

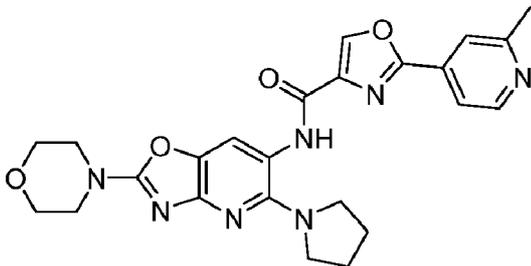
**Стадия 3: Получение 2-(2-метилпиридин-4-ил)-*N*-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксиамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (100 мг, 0,348 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (80 мг, 0,418 ммоль), используя  $NATU$  (198 мг, 0,522 ммоль) и  $DIPEA$  (0,3 мл, 1,393 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 86%).

<sup>1</sup>**H ЯМР** ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,80 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77-7,76 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 3,61-3,60 (м, 4H), 3,39-3,34 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 1,83 (с, 4H), 1,62 (с, 6H). **ЖХМС:** 97,7%,  $m/z=474,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 95,05%.

**Пример 112**

**2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 2-морфолино-6-нитро-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (200 мг, 0,701 ммоль) подвергали реакции замещения с пирролидином (100 мг, 0,7403 ммоль) и ТГФ (5 мл), при КТ в течение 2 час с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 71,11%). **ЖХМС:**  $m/z=320,1 (M+1)^+$ .

**Стадия 2: Получение 2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 2-морфолино-6-нитро-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин (160 мг, 0,5015 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (262 мг, 0,4012 ммоль) и хлорида аммония (430 мг, 8,0250 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/ $H_2O$  (5 мл/2 мл/1 мл), с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 92,85%).

**Стадия 3: Получение 2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

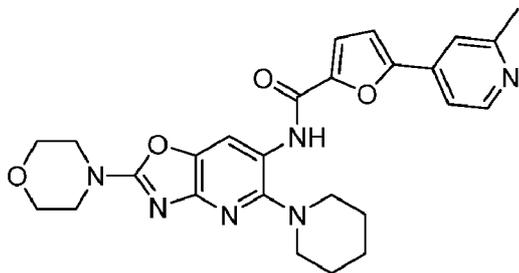
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (148 мг, 0,5172 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (158 мг, 0,7758 ммоль), используя EDCI·HCl (148 мг, 0,7758 ммоль), HOBT (104 мг, 0,7758 ммоль) и DIPEA (267 мг,

2,0689 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 33,05%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,82 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,69-8,68 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77-7,76 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 3,73-3,72 (м, 4H), 3,69-3,68 (м, 4H), 3,62-3,59 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 1,84-1,81 (м, 4H). ЖХМС: 98,97%,  $m/z=476,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 99,34%.

#### Пример 113

5-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) фуран-2-карбоксамид

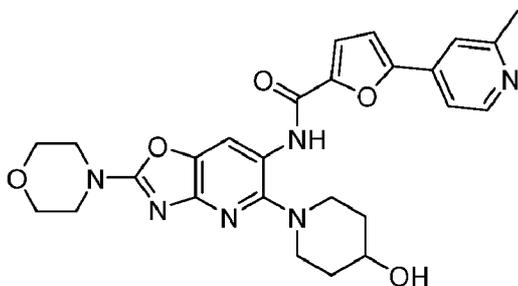


Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил) оксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 6) (70 мг, 0,3448 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18), используя НАТУ (196 мг, 0,5172 ммоль), DIPEA (134 мг, 1,034 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (46 мг, 29,8%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,85 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,58-8,56 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,44-7,43 (д, 1H), 7,34-7,33 (д, 1H), 7,02-7,01 (д, 1H), 3,84-3,81 (м, 4H), 3,76-3,74 (м, 4H), 3,07-3,04 (т, 4H), 2,64 (с, 3H), 1,88-1,85 (м, 4H), 1,69 (с, 2H). ЖХМС: 100%,  $m/z=489,2$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 98,98%.

#### Пример 114

N-(5-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил) фуран-2-карбоксамид



**Стадия 1: Получение 1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-  
b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-  
b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (250 мг, 0,8802 ммоль) подвергали реакции замещения с пиперидин-4-олом (178 мг, 1,760 ммоль) и ТГФ (10 мл) при КТ в течение 2 час с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 97,71%). **ЖХМС:**  $m/z=350,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(4-((трет-  
бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолино-6-  
нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-  
b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ол (300 мг, 0,859 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (194 мг, 1,289 ммоль), имидазол (117 мг, 1,7191 ммоль) и DMAP (21 мг, 1,719 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 2 час, что давало указанное в заголовке соединение (300 мг, 76%). **ЖХМС:**  $m/z=464,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 5-(4-((трет-  
бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-  
b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-(3-((трет-  
бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-2-морфолино-6-  
нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (300 мг, 0,6479 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (330 мг, 5,183 ммоль) и хлорида аммония (554 мг, 10,367 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O

(10 мл/2 мл/1 мл) с получением указанного в заголовке продукта (150 мг, 53,57%). ЖХМС:  $m/z=434,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

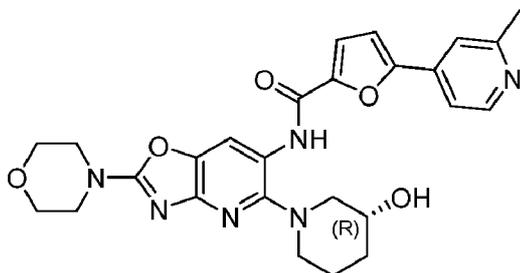
**Стадия 4: Получение N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида**

Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (150 мг, 0,346 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (84 мг, 0,415 ммоль), используя HATU (171 мг, 0,4503 ммоль) и DIPEA (178 мг, 1,385 ммоль) в ДМФ (3 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя TBAF/ТГФ (63 мг/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (40 мг, 50%).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9,62 (с, 1H), 8,55-8,54 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68-7,67 (д, 1H), 7,48-7,45 (д, 2H), 4,80-4,79 (д, 1H), 3,73-3,63 (м, 8H), 3,20-3,17 (м, 3H), 2,86-2,81 (т, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,67-1,65 (м, 2H). ЖХМС: 100%,  $m/z=505,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,82%.

**Пример 115**

**(R)-N-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение (R)-1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (250 мг, 0,8802 ммоль) подвергали реакции замещения с (R)-пиперидин-3-олом (121 мг,

1,88 ммоль) и ТГФ (10 мл) при КТ в течение 2 час с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 74,91%). ЖХМС:  $m/z=350,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, (R)-1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ол (230 мг, 0,659 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (149 мг, 0,9885 ммоль), имидазол (89 мг, 1,318 ммоль) и DMAP (16 мг, 0,1318 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 2 час, что давало указанное в заголовке соединение (300 мг, 99,5%). ЖХМС:  $m/z=464,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b]пиридин (300 мг, 0,6479 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (330 мг, 5,183 ммоль) и хлорида аммония (554 мг, 10,367 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл) с получением указанного в заголовке продукта (150 мг, 53,57%). ЖХМС:  $m/z=434,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение (R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид**

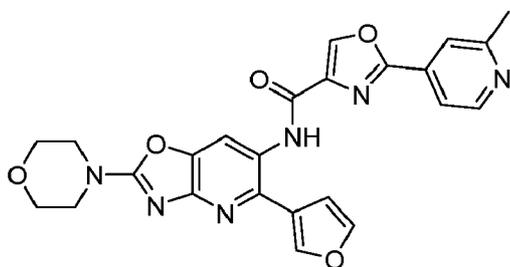
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, (R)-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b]пиридин-6-амин (150 мг, 0,346 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 18) (84 мг, 0,415 ммоль), используя NATU (171 мг, 0,4503 ммоль) и DIPEA (178 мг, 1,385 ммоль) в ДМФ (3 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя TBAF/ТГФ (63

мг/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (32 мг, 30,18%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  +,85 (с, 1H), 8,55-8,54 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70-7,68 (д, 1H), 7,48-7,46 (м, 2H), 4,92-4,91 (д, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,74-3,64 (м, 4H), 3,64-3,62 (м, 4H), 3,17-3,15 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,90-1,84 (м, 2H), 1,66-1,64 (м, 1H), 1,45-1,43 (м, 1H). ЖХМС: 98,47%,  $m/z=505,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,78%.

#### Пример 116

**N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 5-(фуран-3-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (300 мг, 1,0563 ммоль) подвергали взаимодействию с фуран-3-бороновой кислотой (177 мг, 1,5845 ммоль), используя йодид натрия (237 мг, 1,5843 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (86 мг, 0,1056 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (5/1 мл), что давало сырое указанное в заголовке соединение (170 мг). ЖХМС:  $m/z=317,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (170 мг, 0,5379 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (281 мг, 4,303 ммоль) и хлорида аммония (460 мг, 8,607 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл) с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 43,33%).

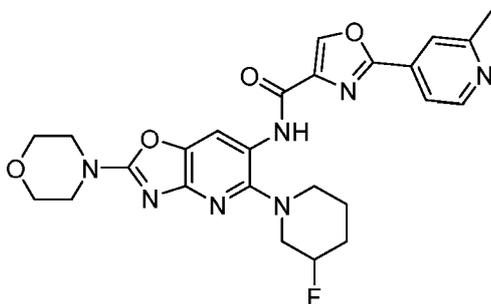
**Стадия 3: Получение N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,3496 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (106 мг, 0,5244 ммоль), используя HATU (172 мг, 0,4545 ммоль) и DIPEA (180 мг) в ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 42,42%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10,19 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,71-8,69 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,94-7,87 (д, 2H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 3,76-3,65 (м, 8H), 2,60 (с, 3H). ЖХМС: 100%,  $m/z=473,1$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,76%.

**Пример 117**

**N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 3 примера 1, 5-хлор-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 5 примера 2) (300 мг, 1,056 ммоль) подвергали реакции замещения с пиперидин-3-олом (211 мг, 2,110 ммоль) и ТГФ (5 мл) при КТ в течение 14 час с получением указанного в заголовке соединения (298 мг, 81%). ЖХМС:  $m/z=350,3$  (M+1) $^+$ .

**Стадия 2: Получение 5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 59, 1-(2-морфолино-6-нитрооксазол[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ол (270 мг, 0,7736 ммоль) фторировали, используя DAST (218 мг, 1,353 ммоль) в DCM (20 мл), при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, получая указанное в заголовке соединение (240 мг, 88,4%).

**Стадия 3: Получение 5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазол[4.5-b]пиридин (230 мг, 0,6552 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (340 мг, 5,24 ммоль) и хлорида аммония (555 мг, 10,48 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (145 мг, 69%).

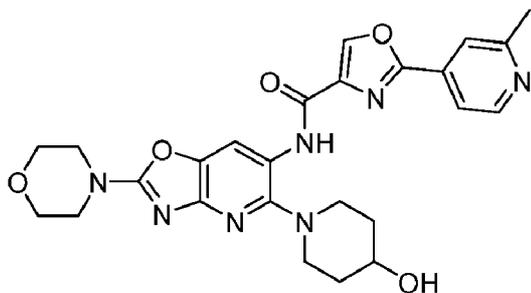
**Стадия 4: Получение N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-амин (120 мг, 0,3738 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (95 мг, 0,4672 ммоль), используя NATU (213 мг, 0,5605 ммоль) и DIPEA (193 мг) в ДМФ (5 мл), с получением сырого соединения. Продукт затем очищали с помощью преп. ТСХ, используя 3,5% метанол в хлороформе, получая указанное в заголовке соединение (81 мг, 34%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  9,86 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,70-8,68 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75-7,74 (д, 1H), 5,10-4,90 (д, 1H), 3,73-3,70 (т, 4H), 3,62-3,61 (т, 4H), 3,26-3,10 (м, 2H), 2,80-2,90 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,20-1,70 (м, 4H). ЖХМС: 100%,  $m/z=508,0$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 99,27%.

**Пример 118**

**N-(5-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

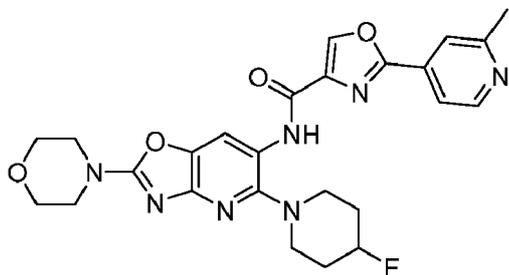


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 115) (140 мг, 0,3233 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (66 мг, 0,3233 ммоль), используя *NATU* (185 мг, 0,4868 ммоль) и *DIPEA* (167 мг, 1,295 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя метанол/*MeOH*·*HCl* (5/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (127 мг, 88%).

<sup>1</sup>*H* ЯМР (*DMCO-d*<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 9,90 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,66-8,64 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74-7,72 (д, 1H), 4,90 (с, 1H), 3,71-3,70 (м, 5H), 3,61-3,59 (д, 4H), 3,12-3,08 (м, 2H), 2,85-2,78 (т, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H). ЖХМС: 100%, *m/z*=506,1 (*M*+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,00%.

#### Пример 119

**N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-*b*]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 59, 1-(2-морфолино-6-нитрооксазоло[4.5-*b*]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ол (продукт со стадии 1 примера 115)

(200 мг, 0,5730 ммоль) фторировали, используя DAST (161 мг, 1,002 ммоль) в DCM (20 мл), при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, получая указанное в заголовке соединение (191 мг, 95%).  
**ЖХМС:**  $m/z=352,1$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолино-6-нитрооксазоло [4.5-b] пиридин (190 мг, 0,5413 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (281 мг, 4,33 ммоль) и хлорида аммония (460 мг, 8,66 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20/5 мл) с получением указанного в заголовке продукта (90 мг, 52%).

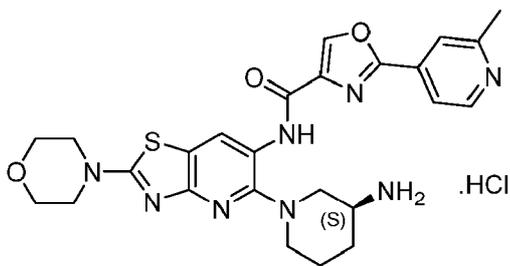
**Стадия 3: Получение N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (85 мг, 0,2647 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (67 мг, 0,328 ммоль), используя HATU (149 мг, 0,394 ммоль) и DIPEA (135 мг, 1,050 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого соединения. Продукт затем очищали с помощью преп. ТСХ, используя 3,5%-ный метанол в хлороформе, получая указанное в заголовке соединение (81 мг, 34%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  10,00 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70-8,69 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,71-7,69 (дд, 1H), 5,00-4,70 (м, 1H), 3,84-3,81 (т, 4H), 3,76-3,73 (т, 4H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,10-3,05 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,27-2,18 (м, 4H). **ЖХМС:** 100%,  $m/z=508,3$  (M+1)<sup>+</sup>. **ВЭЖХ:** 90,17%.

**Пример 120**

**Гидрохлорид (S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (S)-(1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,66 моль) подвергали реакции замещения с трет-бутил (S)-пиперидин-3-илкарбаматом (199 мг, 0,99 ммоль), используя карбонат калия (276 мг, 1,99 ммоль) и ТГФ (10 мл), с получением сырого продукта, которое использовали как таковой на следующей стадии.

**Стадия 2: Получение трет-бутил (S)-(1-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, сырой трет-бутил (S)-(1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамат восстанавливали с помощью порошка цинка (338 мг, 5,1724 ммоль) и хлорида аммония (553 мг, 10,344 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (180 мг, 64,48%). ЖХМС: m/z=435,4 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение трет-бутил (S)-(1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамата**

Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 6 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамат (450 мг, 0,464 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (296 мг, 1,4547 ммоль), используя НАТУ (479 мг, 1,2607 ммоль) и DIPEA (501 мг, 3,8793 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (400 мг, 66,66%). ЖХМС: m/z=621,4 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение гидрохлорида (S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, трет-бутил (S)-(1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамат (400 мг, 0,6451 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (100 мг, 94,33%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,71 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,85-8,83 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,05-8,03 (д, 1H), 3,75-3,73 (м, 5H), 3,42-3,39 (м, 4H), 3,16-3,04 (м, 3H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,04-1,90 (м, 3H), 1,79-1,69 (м, 2H). ЖХМС: 86,06%,  $m/z=521,4$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 98,61%.

**Пример 121**

**2-(2-Метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(6-нитро-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (250 мг, 0,833 ммоль) подвергали взаимодействию с 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (579 мг, 2,083 ммоль), используя йодид натрия (375 мг, 2,5 ммоль), карбонат калия (345 мг, 2,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (304 мг, 0,4166 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (5/1 мл), что

давало указанное в заголовке соединение (150 мг, 43,35%). ЖХМС:  $m/z=417,15$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-морфолино-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(6-нитро-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин (150 мг, 0,360 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (188 мг, 2,8846 ммоль) и хлорида аммония (308 мг, 5,769 ммоль) в смеси ТГФ/вода (5/1 мл), что давало сырой продукт (110 мг, 79,23%). ЖХМС:  $m/z=387,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

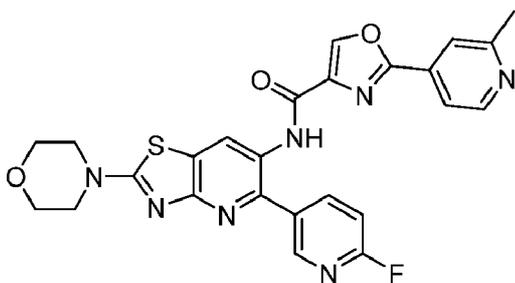
**Стадия 3: Получение 2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1Н-пиразол-4-ил)тиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 2-морфолино-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (130 мг, 0,336 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (103 мг, 0,505 ммоль), используя HATU (166 мг, 0,4378 ммоль) и DIPEA (174 мг, 1,347 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало продукт конденсации, и затем подвергали удалению защитных групп, используя метанол/MeOH HCl (2/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (75 мг, 67,56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 13,0 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20-8,00 (ушир. с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,79-7,78 (д, 1H), 3,76-3,64 (м, 8H), 2,60 (с, 3H). ЖХМС: 100%,  $m/z=489,3$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,64%.

**Пример 122**

**N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,666 ммоль) подвергали взаимодействию с (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислотой (234 мг, 1,66 ммоль), используя йодид натрия (299 мг, 1,99 ммоль), карбонат калия (276 мг, 1,99 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (243 мг, 0,333 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (5/1 мл), что давало указанное в заголовке соединение (152 мг, 63,33%).

**Стадия 2: Получение 5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-6-нитротиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин (152 мг, 0,4210 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (220 мг, 3,368 ммоль) и хлорида аммония (360 мг, 6,736 ммоль) в смеси ТГФ/вода (5/1 мл), что давало сырой продукт (150 мг). ЖХМС:  $m/z=331,9$  (M+1)<sup>+</sup>.

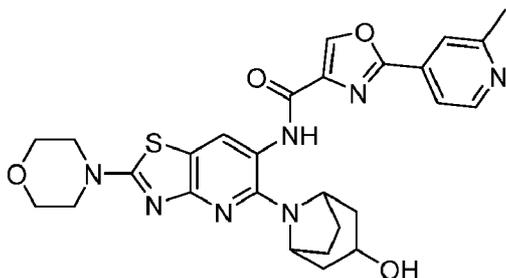
**Стадия 3: Получение N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 6 примера 1, сырой 5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-*b*]пиридин-6-амин (150 мг, 0,4531 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (138 мг, 6,797 ммоль), используя NUTU (223 мг, 0,589 ммоль) и DIPEA (234 мг, 1,812 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (110 мг, 47%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10,4 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,68-8,66 (д, 1H), 8,589-8,582 (д, 1H), 8,427 (с, 1H), 8,00-7,98 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,74-7,73 (д, 1H), 3,76-3,75 (т, 4H), 3,67-3,66 (т, 4H), 2,58 (с, 3H). ЖХМС: 79,07%,  $m/z=518,3$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,64%.

### Пример 123

**N-(5-(3-Гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 8-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (300 мг, 1 ммоль) подвергали реакции замещения с гидрохлоридом 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (195 мг, 1,2 ммоль), используя карбонат калия (552 мг, 4 ммоль) и ДМФ (5 мл), с получением указанного в заголовке продукта (360 мг, 92,3%). ЖХМС:  $m/z=392,1$  (M+1) $^+$ .

**Стадия 2: Получение 8-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 8-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (350 мг, 0,8951 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (468 мг, 7,161 ммоль) и хлорида аммония (766 мг, 14,321 ммоль) в смеси ТГФ/вода (10/2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (280 мг, 86,68%). ЖХМС:  $m/z=362,1$  (M+1) $^+$ .

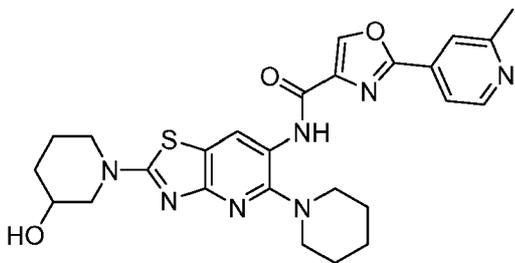
**Стадия 3: Получение N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 8-(6-амино-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (100 мг, 0,2770 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (85 мг, 0,4155 ммоль), используя HATU (136 мг, 0,3601 ммоль) и DIPEA (143 мг, 1,108 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (120 мг, 79,47%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,52 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,71-8,70 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,73-7,72 (с, 1H), 4,568-4,563 (д, 1H), 4,10 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,74-3,72 (т, 4H), 3,58-3,55 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,42-2,39 (м, 2H), 2,20-2,18 (м, 2H), 1,94-1,93 (м, 2H), 1,83-1,80 (м, 2H). ЖХМС: 100%,  $m/z=548,5$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,67%.

**Пример 124**

**N-(2-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида**



**Стадия 1: Получение 6-бром-5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин-2-тиола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 1, 3,5-дибром-6-хлорпиридин-2-амин (3г, 10,489 ммоль) циклизовали, используя этилксантат калия (3 г, 18,881 ммоль) в ДМФ (50 мл), при температуре 155°C в течение 3 час с получением указанного в заголовке продукта (2,95 г, 100%). ЖХМС:  $m/z=280,8$  (M-1) $^+$ .

**Стадия 2: Получение 6-бром-5-хлор-2-(метилтио)тиазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 1, 6-бром-5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин-2-тиола (3 г, 10,676 ммоль) подвергали метилированию, используя карбонат калия (2,94 г, 21,352 ммоль) и метилйодид (2,29 г, 16,014 ммоль) в этилацетате (100 мл), с получением указанного в заголовке соединения (3,16 г, 100%). ЖХМС:  $m/z=296,7$  (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бром-5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 6-бром-5-хлор-2-(метилтио)тиазоло[4.5-b]пиридин (500 мг, 1,689 ммоль) подвергали реакции замещения с гидрохлоридом 3-(бензилокси)пиперидина (322 мг, 1,689 ммоль), используя карбонат калия (932 мг, 6,756 ммоль) и ТГФ (5 мл), при температуре 85°C в течение 14 час с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали, используя колоночную хроматографию на силикагеле 60-120, и соединение элюировали, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 37,8%). ЖХМС:  $m/z=438,2$  (M)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бром-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 6, 2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бром-5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин (280 мг, 0,639 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин (1 мл) в ТГФ (1 мл) 125°C в течение 14 час с получением сырого продукта (280 мг). ЖХМС:  $m/z=489,1$  (M+2)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение N-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

К раствору 2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бром-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридина (50 мг, 0,102 ммоль), 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (31 мг, 0,154 ммоль) (промежуточное соединение 23) и фосфата калия (65 мг, 0,306 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли йодид меди (2 мг, 0,01 ммоль) и транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (5 мг, 0,030

ммоль) и нагревали при температуре 110°C в течение 14 час. Растворитель отгоняли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 64,5%). ЖХМС: m/z=610,3 (M+1)<sup>+</sup>.

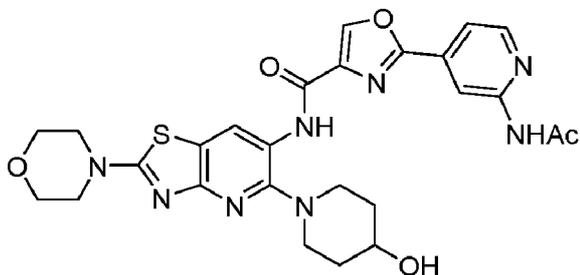
**Стадия 6: Получение N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 8 примера 1, N-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (200 мг, 0,328 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя ТФУ (5 мл) и толуол (1 мл), при температуре 110°C в течение 14 час с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, 29,4%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 9,90 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,70-8,69 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74-7,25 (с, 1H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,85-3,70 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 2H), 3,14-3,10 (т, 4H), 2,67 (с, 3H), 1,92-1,58 (м, 11H). ЖХМС: 96,10%, m/z=520,4 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,47%.

**Пример 125**

**2-(2-Ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид**



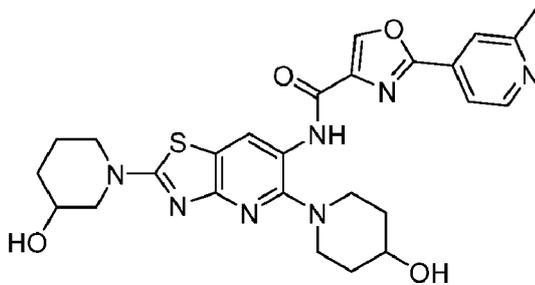
Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 85) (155 мг, 0,3452 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 20) (106 мг, 0,4315 ммоль), используя

НАТУ (197 мг, 0,5188 ммоль) и DIPEA (179 мг, 1,3835 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого соединения и затем подвергли удалению защитных групп, используя ТВАФ/ТГФ (1/10 мл), что давало указанное в заголовке соединение (42 мг, 46%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  9,10 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,32–8,31 (д, 1H), 7,42–7,41 (д, 1H), 7,33–7,32 (д, 1H), 7,07–7,06 (д, 1H), 3,18 (с, 4H), 3,69–3,67 (м, 4H), 3,30–3,26 (м, 2H), 3,09–3,01 (т, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,19–2,16 (м, 2H), 2,00–1,87 (м, 4H). ЖХМС: 96,40%,  $m/z=564,4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,95%.

#### Пример 126

**N-(2-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 1-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бромтиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бром-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 3 примера 125) (200 мг, 0,456 ммоль) подвергали реакции замещения с 4-гидроксипиперидином (56 мг, 0,547 ммоль), используя карбонат калия (126 мг, 0,912 ммоль) и ДМФ (5 мл), при температуре 150°C в течение 5 час с получением сырого продукта (250 мг). ЖХМС:  $m/z=505,3$  ( $M+2$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение 2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бром-5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бромтиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ол (250 мг, 0,496

ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя ТВДМС хлорид (149 мг, 0,992 ммоль), имидазол (50 мг, 0,744 ммоль) и DMAP (60 мг, 0,496 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 2 час, что давало сырой продукт (306 мг).

**Стадия 3: Получение N-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 125, 2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-6-бром-5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин (306 мг, 0,495 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидом (120 мг, 0,595 ммоль) (промежуточное соединение 23), используя фосфат калия (314 мг, 1,485 ммоль), йодид меди (10 мг, 0,049 ммоль) и транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (21 мг, 0,148 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), при температуре 110°C в течение 14 час и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 84,2%).

**Стадия 4: Получение N-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, N-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида (150 мг, 0,202 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (1/1 мл) с получением сырого соединения (120 мг). ЖХМС: m/z=626,4 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида**

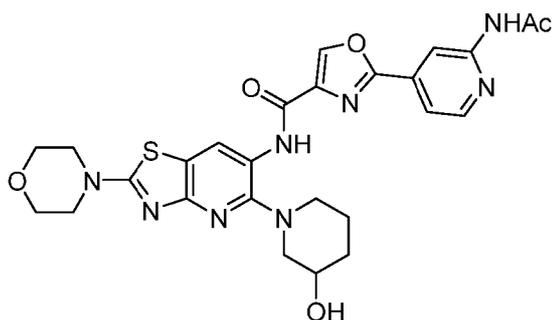
Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 8 примера 1, N-(2-(3-(бензилокси)пиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид (120 мг, 0,191 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя ТФУ (5 мл) и толуол (1 мл), при температуре 110°C в течение 1 часа с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 39,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,76 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,70-8,69 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,79-7,77 (д, 1H), 5,09-5,08 (д, 1H), 4,90-4,89 (д, 1H), 3,88-3,86 (м, 1H), 3,73-3,62 (м, 3H), 3,21-3,11 (м, 4H), 2,89-2,86 (т, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,02-1,99 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 4H), 1,53-1,23 (м, 2H). ЖХМС: 81,88%,  $m/z=536,3$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,31%.

### Пример 127

2-(2-Ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Получение 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ола

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 43, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (500 мг, 1,66 ммоль) подвергали реакции замещения, используя пиперидин-3-ол (202 мг, 1,99 ммоль), используя карбонат калия (691 мг, 4,99 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 2 час, получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 83,33%). ЖХМС:  $m/z=366,2$  (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия 2: Получение 4-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(2-морфолино-6-нитротиазоло[4.5-

b] пиридин-5-ил) пиперидин-3-ол (300 мг, 0,8219 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMS хлорид (185 мг, 1,232 ммоль), имидазол (111 мг, 1,643 ммоль) и DMAP (20 мг, 0,1643 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 0,5 часа, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 89,74%). **ЖХМС:** m/z=480,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 38, 4-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-нитротиазоло [4.5-b] пиридин-2-ил) морфолин (400 мг, 0,8333 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (435 мг, 6,66 ммоль) и хлорида аммония (713 мг, 13,3 ммоль) в смеси ТГФ/вода (10/2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (290 мг, 77,33%). **ЖХМС:** m/z=451,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (100 мг, 0,222 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 20) (82 мг, 0,332 ммоль), используя NATU (108 мг, 0,288 ммоль) и DIPEA (115 мг, 0,888 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало сырое указанное в заголовке соединение (132 мг, 88%). **ЖХМС:** m/z=679,5 (M+1)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

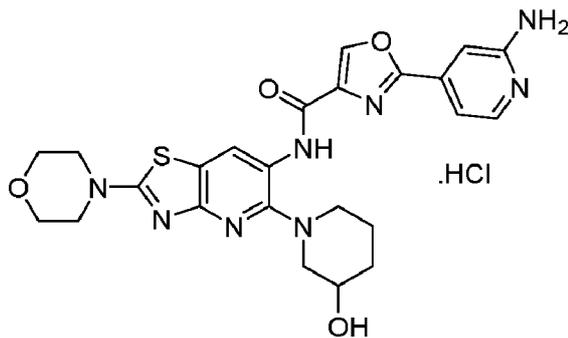
Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-((трет-

бутилдиметилсилил) окси) пиперидин-1-ил) -2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид (132 мг, 0,1946 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (3 мл), что давало указанное в заголовке соединение (20 мг, 18,34%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10,81 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56-8,55 (д, 1H), 7,66-7,65 (д, 1H), 4,81 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,74 (с, 4H), 3,58 (с, 4H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,14-3,11 (д, 1H), 2,72-2,60 (м, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,86 (с, 1H), 1,40-1,20 (м, 1H). ЖХМС: 49,65%,  $m/z=565,4$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 95,43%.

### Пример 128

Гидрохлорид 2-(2-аминопиридин-4-ил) -N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил) -2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Получение 2-(2-аминопиридин-4-ил) -N-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил) окси) пиперидин-1-ил) -2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 6 примера 1, 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил) окси) пиперидин-1-ил) -2-морфолинотиазоло [4.5-b] пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 128) (100 мг, 0,222 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-аминопиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 21) (68 мг, 0,333 ммоль), используя NATU (109 мг, 0,288 ммоль) и DIPEA (114 мг, 0,888 ммоль) в ДМФ (5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (120 мг, 85,71%). ЖХМС:  $m/z=637,4$  (M+1) $^+$ .

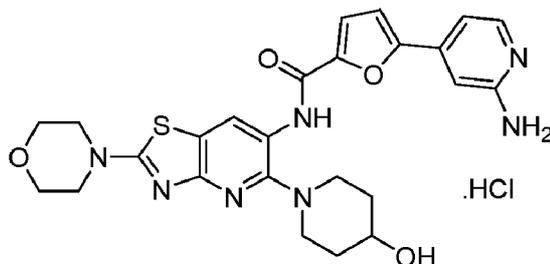
**Стадия 2: Получение гидрохлорида 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 8 примера 1, 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид (120 мг, 0,188 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя смесь раствор HCl в метаноле/метанол (5/2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (20 мг, 37,73%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,58 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,20-8,19 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28-7,27 (д, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,27-3,25 (м, 2H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,90-2,70 (м, 2H), 2,76-2,73 (м, 2H), 2,10-1,70 (м, 6H). ЖХМС: 93,20%,  $m/z=523,4$  (M+1) $^+$ . ВЭЖХ: 97,01%.

**Пример 129**

**Гидрохлорид 5-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) фуран-2-карбоксамид**

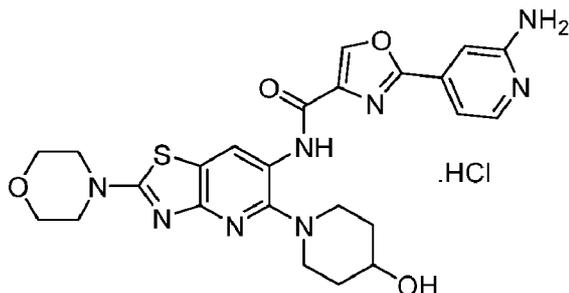


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 85) (155 мг, 0,3452 ммоль) подвергали взаимодействию с 5-(2-ацетамидопиридин-4-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 22) (106 мг, 0,4315 ммоль), используя NATU (197 мг, 0,5188 ммоль) и DIPEA (179 мг, 1,3835 ммоль) в ДМФ (5 мл), с получением сырого соединения и затем подвергали удалению защитных групп, используя HCl/MeOH (5/5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (50 мг, 55%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,58 (с, 1H), 7,93–7,91 (д, 1H), 7,55–7,52 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,41–7,38 (дд, 1H), 3,88–3,78 (м, 12H), 2,04–1,81 (м, 5H). ЖХМС: 99,14%,  $m/z=522,3$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,06%.

### Пример 130

Гидрохлорид 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид

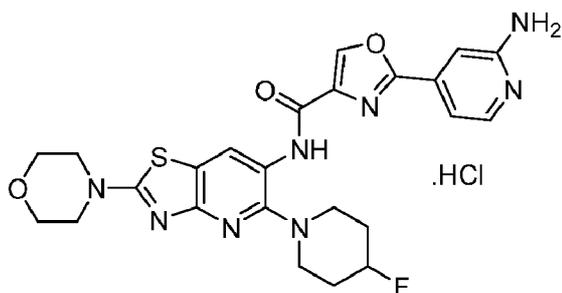


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 3 примера 85) (100 мг, 0,222 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-аминопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 21) (50 мг, 0,244 ммоль), используя НАТУ (126 мг, 0,333 ммоль) и DIPEA (114 мг, 0,888 ммоль) в ДМФ (3 мл), с получением сырого соединения и затем подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле/MeOH (2/1 мл), с получением сырого соединения. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, что давало указанное в заголовке соединение (27 мг, 31%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,868–8,864 (д, 1H), 8,05–8,03 (д, 1H), 7,687–7,684 (д, 1H), 7,53–7,50 (дд, 1H), 3,87–3,84 (т, 4H), 3,73 (с, 4H), 3,54–3,33 (м, 2H), 3,12–3,07 (м, 3H), 2,12–2,09 (м, 2H), 1,90–1,87 (м, 2H). ЖХМС: 99,56%,  $m/z=523,2$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 97,24%.

### Пример 131

Гидрохлорид 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил) оксазол-4-карбоксамид

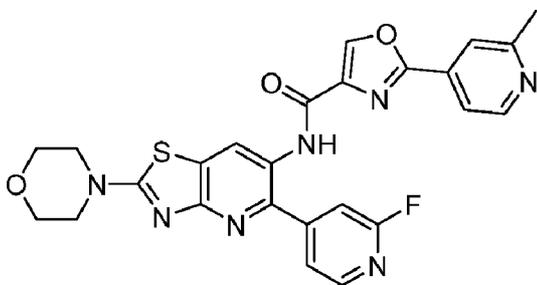


Используя такие же условия реакции, которые описаны в примере 45, 5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (продукт со стадии 2 примера 98) (70 мг, 0,2 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислотой (промежуточное соединение 20) (62 мг, 0,24 ммоль), используя NATU (100 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (110 мг, 0,83 ммоль) в ДМФ (0,3 мл), с получением сырого продукта и затем подвергали удалению защитных групп, используя HCl/MeOH (0,5/2 мл) с получением сырого соединения. Продукт затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали смесью метанол/раствор HCl в эфире (0,5/0,5 мл), что давало указанное в заголовке соединение (30 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,90 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,03-8,02 (д, 1H), 7,64-7,63 (д, 1H), 7,50-7,06 (дд, 1H), 3,86-3,83 (м, 4H), 3,73-3,70 (т, 4H), 3,37-3,31 (м, 2H), 3,24-3,23 (м, 5H), 2,30-2,20 (м, 4H). ЖХМС: 58,28%,  $m/z=525,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,31%.

#### Пример 132

**N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 4-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 7 примера 1, 4-(5-хлор-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-

ил)морфолин (продукт со стадии 4 примера 20) (200 мг, 0,666 ммоль) подвергали взаимодействию с (2-фторпиридин-4-ил) бороновой кислотой (223 мг, 1 ммоль), используя йодид натрия (200 мг, 1,3 ммоль), карбонат калия (276 мг, 2 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (48 мг, 0,067 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан/вода (1/0,2 мл), что давало указанное в заголовке соединение (100 мг).

**Стадия 2: Получение 5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 1, 4-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-6-нитротиазоло[4.5-b]пиридин-2-ил)морфолин (90 мг, 0,25 ммоль) восстанавливали с помощью порошка цинка (130 мг, 1,99 ммоль) и хлорида аммония (212 мг, 3,98 ммоль) в смеси ТГФ/вода (2/1 мл) с получением указанного в заголовке продукта (70 мг). ЖХМС: m/z=332,3 (M+1)<sup>+</sup>.

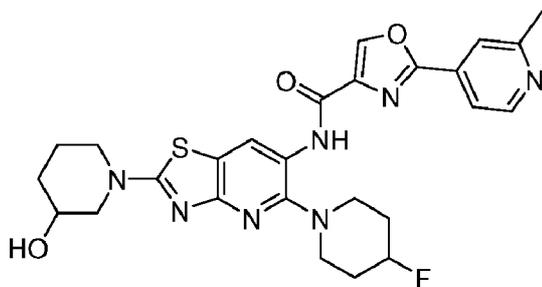
**Стадия 3: Получение N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**

Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 6 примера 1, сырой 5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-амин (70 мг, 0,21 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоновой кислотой (52 мг, 0,25 ммоль), используя HATU (104 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (110 мг, 0,84 ммоль) в ДМФ (0,3 мл), что давало указанное в заголовке соединение (100 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 10,40 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,67-8,65 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,28-8,26 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,73-7,71 (д, 1H), 7,63-7,61 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,75 (с, 4H), 3,65 (с, 4H), 2,56 (с, 3H). ЖХМС: 100%, m/z=518,4 (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,41%.

**Пример 133**

**N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил) тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение 1-(6-бром-5-хлортиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-3-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 6, 6-бром-5-хлор-2-(метилтио)тиазоло[4.5-*b*]пиридин (продукт со стадии 2 примера 125) (1 г, 3,370 ммоль) подвергали реакции замещения, используя 3-гидроксипиперидин (510 мг, 5,06 ммоль) в ТГФ (10 мл), при температуре 100°C в течение 5 час с получением сырого продукта (280 мг). Сырой продукт очищали, используя колоночную хроматографию на силикагеле 60-120, и соединение элюировали, используя 5%-ный метанол в DCM в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 94%).

**Стадия 2: Получение 6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-5-хлортиазоло[4.5-*b*]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 41, 1-(6-бром-5-хлортиазоло[4.5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-3-ол (1 г, 2,865 ммоль) подвергали реакции введения защитных групп, используя TBDMC хлорид (863 мг, 5,73 ммоль), имидазол (292 мг, 4,297 ммоль) и DMAP (350 мг, 2,865 ммоль) в ДМФ (5 мл), при КТ в течение 1 часа, что давало указанное в заголовке соединение (1,3 г, 100%). ЖХМС:  $m/z=464,2$  ( $M+2$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 3: Получение 1-(6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-*b*]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ола**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-5-хлортиазоло[4.5-*b*]пиридин (500 мг, 1,082 ммоль) подвергали реакции замещения с 4-гидроксипиперидином (162 мг, 1,623 ммоль), используя карбонат

калия (298 мг, 2,164 ммоль) и ДМФ (1 мл), при температуре 160°C в течение 14 час с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали, используя колоночную хроматографию на силикагеле 60-120, и соединение элюировали, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 35%). **ЖХМС:**  $m/z=527,2$  (M+2)<sup>+</sup>.

**Стадия 4: Получение 6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-5-(4-фторпиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридина**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 2 примера 59, 1-(6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ол (200 мг, 0,378 ммоль) фторировали, используя DAST (0,2 мл) в DCM (5 мл), при температуре -20°C в течение 1 часа. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (120 мг). **ЖХМС:**  $m/z=529,3$  (M)<sup>+</sup>.

**Стадия 5: Получение N-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-5-(4-фторпиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 125, 6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-5-(4-фторпиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин (120 мг, 0,226 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидом (60 мг, 0,294 ммоль) (промежуточное соединение 23), используя фосфат калия (143 мг, 0,678 ммоль), йодид меди (4 мг, 0,022 ммоль) и транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (10 мг, 0,067 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), при температуре 110°C в течение 14 час и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента с получением сырого соединения (100 мг). **ЖХМС:**  $m/z=652,4$  (M+1)<sup>+</sup>.

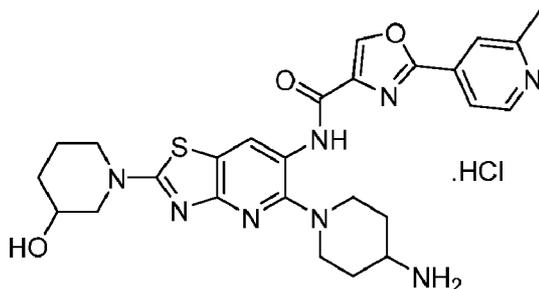
**Стадия 6: Получение N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**

Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 8 примера 1, N-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-5-(4-фторпиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (100 мг, 0,153 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл) и метаноле (1 мл), при КТ в течение 0,5 часа с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (24 мг, 29,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,83 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,71-8,69 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,70 (д, 1H), 5,00-4,75 (м, 1H), 3,97-3,94 (м, 2H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,13-3,11 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,24-2,20 (м, 4H), 2,00-1,99 (м, 3H), 1,69-1,64 (м, 2H).  
ЖХМС: 93,92%,  $m/z=538,4$  (M+1)<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 95,18%.

**Пример 134**

**Гидрохлорид N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



**Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 1 примера 38, 6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-5-хлортиазоло[4.5-b]пиридин (продукт со стадии 2 примера 134) (500 мг, 1,082 ммоль) подвергали реакции замещения с трет-бутил пиперидин-4-

илкарбаматом (324 мг, 1,623 ммоль), используя карбонат калия (298 мг, 2,164 ммоль) и ДМФ (1 мл), при температуре 150°C в течение 14 час с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали, используя колоночную хроматографию на силикагеле 60-120, и соединение элюировали, используя 50%-ный этилацетат в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 14,7%). ЖХМС:  $m/z=628,4$  ( $M+2$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 2: Получение трет-бутил (1-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)тиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамата**

Используя те же самые условия реакции, которые описаны для стадии 5 примера 125, трет-бутил (1-(6-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамат (100 мг, 0,159 ммоль) подвергали взаимодействию с 2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидом (42 мг, 0,207 ммоль) (промежуточное соединение 23), используя фосфат калия (101 мг, 0,477 ммоль), йодид меди (3 мг, 0,015 ммоль) и транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (7 мг, 0,047 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), при температуре 110°C в течение 14 час и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 60-120, используя 2%-ный метанол в DCM в качестве элюента с получением сырого соединения (100 мг).

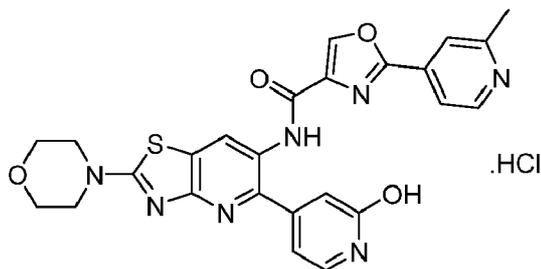
**Стадия 3: Получение гидрохлорида N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо**

Используя такие же условия реакции, какие описаны на стадии 8 примера 1, трет-бутил (1-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)тиазоло[4.5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамат (100 мг, 0,153 ммоль) подвергали удалению защитных групп, используя раствор HCl в метаноле (5 мл) и метанол (1 мл), при КТ в течение 0,5 часа с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (20 мг, 28,1%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,96-8,92 (м, 2H), 8,76 (с, 1H), 8,60-8,58 (м, 2H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,76-3,66 (м, 5H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,17-3,09 (т, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,13-1,96 (м, 7H), 2,35-2,20 (м, 2H). ЖХМС: 98,18%,  $m/z=535,4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 96,08%.

### Пример 135

Гидрохлорид **N-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид**



Раствор **N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4.5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид** (пример 133) (100 мг, 0,19 ммоль) в растворе HCl в метаноле (10 мл) перемешивали при КТ в течение 1 часа и растворитель отгоняли. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ и обрабатывали раствором HCl в метаноле, получая указанное в заголовке соединение (50 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,91-8,88 (м, 2H), 8,78 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,48-8,46 (д, 1H), 7,83-7,80 (д, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,97-7,95 (д, 1H), 3,88 (с, 8H), 2,91 (с, 3H). ЖХМС: 100%,  $m/z=516,2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. ВЭЖХ: 98,02%.

### Биохимический анализ IRAK-4

Соединения исследовали на предмет их способности ингибировать фермент IRAK-4 в анализе TR-FRET с использованием рекомбинантной киназы IRAK-4, полученной от Millipore, США. Аналитическим буфером являлся 50 мМ трис-HCl, pH 7,5, 20 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 3 мМ  $\text{MnCl}_2$  и 0,01% Tween20. В анализе использовали 20,5 нг фермента IRAK-4. После предварительной инкубации фермента с исследуемым соединением в течение 30 минут при комнатной температуре добавляли субстратную смесь, содержащую 100 нМ биотина гистона H3 (Millipore, США) и 20 мкМ

АТФ (Sigma, США), и реакционную смесь инкубировали в течение 30 мин. После инкубирования реакцию останавливали добавлением стоп-смеси, содержащей 40 мМ ЭДТА, 1 нМ антитела европия-анти-фосфогистона H3 (Ser10) (Perkin Elmer, США) и 20 нМ SureLight аллофиикоцианин-стрептавидина (Perkin Elmer, США). Флуоресцентное излучение при 615 нм и 665 нм измеряли при возбуждении 340 нм, и процент ингибирования оценивали из соотношения интенсивностей флуоресценции  $[(F_{665}/F_{615}) * 10000]$ . Соединения были первоначально исследованы при концентрации 1 мкМ и 10 мкМ, и эффективные соединения (>50% ингибирования при 1 мкМ) отбирали для исследований доза-ответ. Значения IC<sub>50</sub> были оценены путем аппроксимации данных доза-ответ к сигмоидальной зависимости доза-ответ (переменный наклон), построение кривой осуществлялось в программной среде GraphPad Prism Version 6.01.

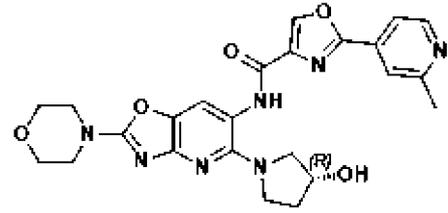
Соединения по настоящему изобретению были исследованы в указанном выше анализе, и результаты (IC<sub>50</sub>) представлены в таблице 1. Значения IC<sub>50</sub> соединений по примерам приведены ниже, где «А» относится к значению IC<sub>50</sub> менее чем или равному 50 нМ, «В» относится к значению IC<sub>50</sub> в интервале от 50,01 до 100 нм, и «С» относится к значению IC<sub>50</sub>, больше, чем 100 нм.

Таблица 1

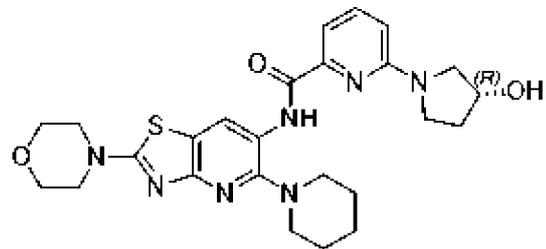
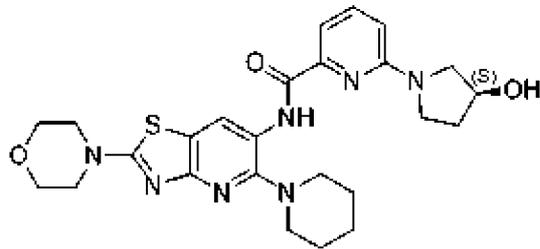
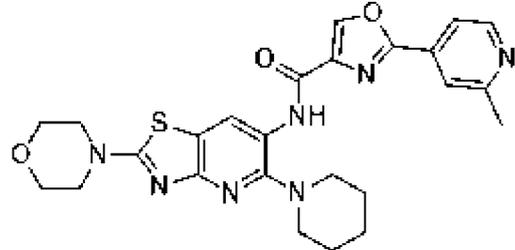
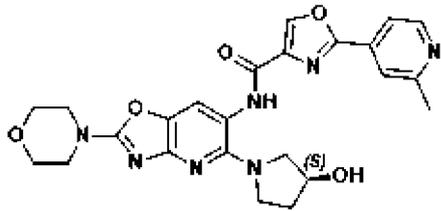
**Значения IC<sub>50</sub> для активности IRAK4 некоторых соединений.**

Группа	Пример №
А	3, 5, 7-8, 10-14, 16, 20-27, 29, 32-41, 43-45, 47, 50-67, 69-78, 80, 82-102, 104, 110-111, 113-131 и 133-134.
В	4, 6, 9, 42, 68 и 79
С	17, 28, 30-31, 46, 48, 81, 103, 105-109 и 112

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ



1. Соединение, выбранное из

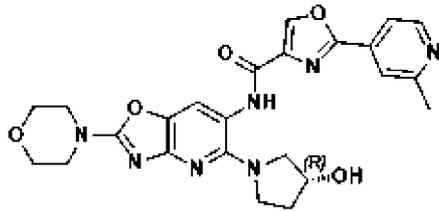


и

;

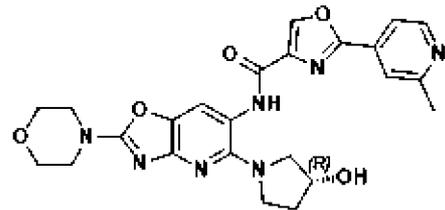
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет



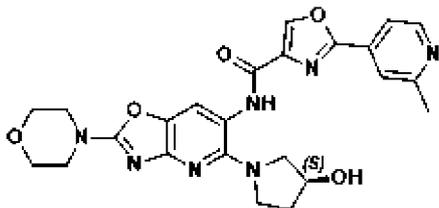
собой

3. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет



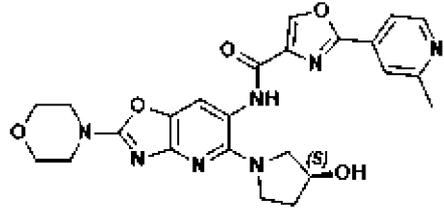
собой фармацевтически приемлемую соль

4. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет



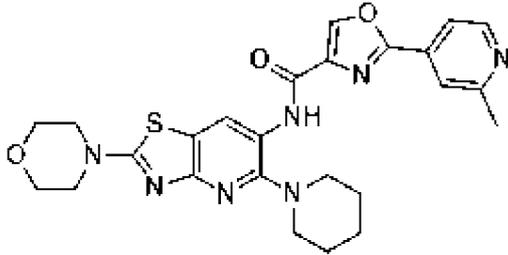
собой

5. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет



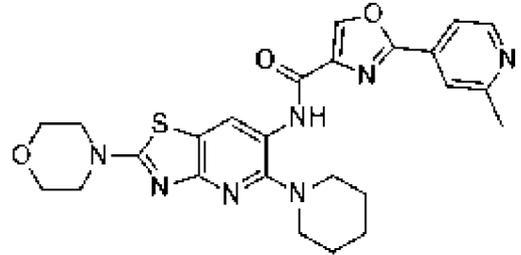
собой фармацевтически приемлемую соль

6. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет



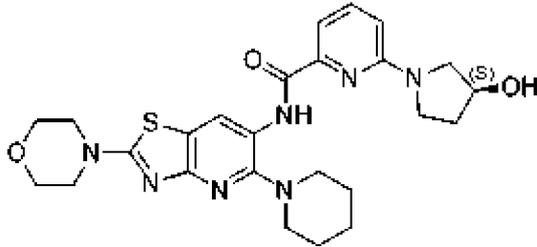
собой

7. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет



собой фармацевтически приемлемую соль

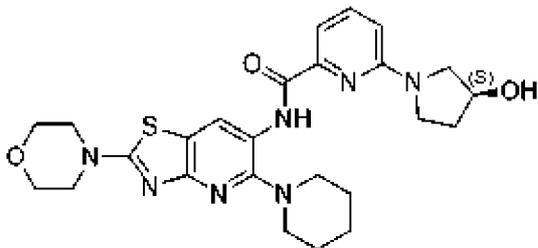
8. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет



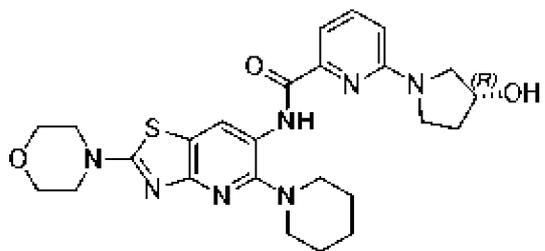
собой

9. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет

собой фармацевтически приемлемую соль

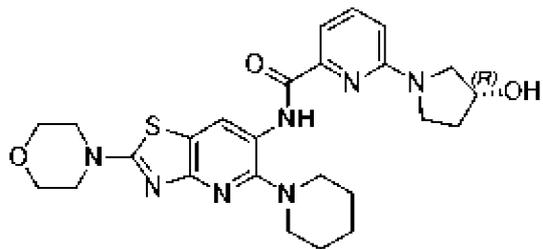


10. Соединение по п.1, где указанное соединение



представляет собой .

11. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль



По доверенности