

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292407 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.13(22) Дата подачи заявки
2021.03.29

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 202010235798.3

(32) 2020.03.30

(33) CN

(86) PCT/CN2021/083664

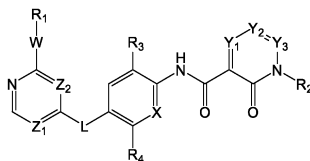
(87) WO 2021/197276 2021.10.07

(71) Заявитель:
ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:
Су Вэй-Го, Чжан Вэйхань, Ян
Хайбинь (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к новым амидным соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, способам их получения и их применениям, при этом значение каждого символа является таким, как описано в описании изобретения.



202292407

A1

A1

202292407

АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к новым амидным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие амиды, способам их получения и их применениям.

Уровень техники

10 Представители семейства тирозинкиназных рецепторов типа III включают CSF-1R, PDGFR α , PDGFR β , FLT3 и c-KIT. Все члены этого семейства состоят из внеклеточного иммуноглобулиноподобного домена, трансмембранного домена, юкстамембранного домена и протеинкиназного домена, при этом киназный домен является высококонсервативным (Nat Rev Cancer. 2012, 12(11):753-66). Опосредованный ими
15 сигнал фосфорилирования участвует в многочисленных биологических функциях клеток и играет важную роль в возникновении заболеваний. В частности, как сообщается, мутации в киназном домене PDGFR α и c-KIT приводят к опухолям желудочно-кишечного тракта (J Pathol. 2011, 223(2): 251-261). Кроме того, было обнаружено, что тандемная дупликация FLT-3 (FLT3-ITD) является ключевым патогенным фактором приблизительно
20 у 20% пациентов с острым лимфобластным лейкозом (Biomark Insights. 2015, 10 (Suppl 3):1-14).

CSF-1R, т.е. рецептор CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), кодируется онкогеном c-fms. Ген c-fms человека расположен в 5q33.3 хромосомы 5, ниже по каскаду от гена рецептора фактора роста тромбоцитов β -типа (PDGF β), и указанные
25 два гена соединены между собой. CSF-1R человека представляет собой одноцепочечную трансмембранную рецепторную тирозинкиназу, трансмембранный гликопротеин, состоящий из 972 аминокислот, с молекулярной массой 150 кДа. Он состоит из экстрамембранной области с 512 аминокислотами, трансмембранной области с 25 аминокислотами и внутриклеточной цитоплазматической области с 435 аминокислотами.
30 Внеклеточная область имеет 5 дисульфидных связей и 11 возможных сайтов гликозилирования, а внутриклеточная область имеет мотив Gly-X-Gly-X-X-Gly. Лизин в положении 616 представляет собой сайт связывания АТФ, фланкированный областью встраивания киназы с 72 аминокислотами. Предполагается, что она выполняет функцию распознавания специфических субстратов (Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014, 6(6)).

CSF-1, также называемый M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), кодируется геном CSF-1. CSF-1 оказывает свой биологический эффект, связываясь с единственным рецептором клеточной поверхности CSF-1R. После связывания с CSF-1 CSF-1R претерпевает изменения в своей конформации и образует димер или полимер.

После димеризации активируется активность тирозинкиназы рецептора, а тирозины в положениях 544, 559, 699, 708, 723, 809, 923 и т.д. фосфорилируются и впоследствии взаимодействуют с множеством внутриклеточных сигнальных путей, таких как RAS, MAPK, PI3K, JAK и т.д., с образованием различных биологических эффектов в клетках (J Cell Biochem. 1988, 38(3):179-87).

Микроокружение опухоли является сложной экосистемой и обеспечивает поддержку возникновения, роста и метастазирования опухолей. Макрофаги особенно многочисленны в иммунных клетках, которые мигрируют в место опухоли, и существуют на всех стадиях развития опухоли. Исследования показали, что опухолеассоциированные макрофаги (ТАМ) играют важную роль в возникновении, росте и метастазировании опухолей. Для первичных опухолей макрофаги могут стимулировать неоваскуляризацию, способствовать экстравазации, выживанию и непрерывному росту опухолевых клеток, тем самым способствуя метастазированию опухолевых клеток. ТАМ также оказывает иммуносупрессивное действие, предотвращая атаку естественных клеток-киллеров и Т-клеток на опухолевые клетки (Immunity. 2014, 41(1):49-61). CSF-1R экспрессируется в макрофагах, и выживаемость и дифференцировка макрофагов зависит от сигнального пути CSF-1/CSF-1R. Сигнальный путь CSF-1/CSF-1R препятствует прогрессированию опухоли, регулируя ТАМs для снижения инвазивности и пролиферации опухоли, следовательно, сигнальный путь CSF1/CSF1R является потенциальной мишенью для лечения рака. Сверхэкспрессия CSF-1 или CSF-1R связана со злокачественной инвазивностью опухоли и плохим прогнозом. Исследования показали, что применение ингибиторов CSF-1R может влиять на обмен воспалительными факторами между ТАМs и клетками глиомы, что значительно снижает объем глиобластомы и снижает инвазивность и пролиферацию опухоли (Nat Med. 2013, 19(10):1264-72). Кроме того, аберрантно высокая экспрессия CSF-1 является основным патогенезом теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (тип редкой нематастатической опухоли с гигантоклеточной опухолью и пигментированным виллонодулярным синовитом в сухожильной оболочке). Пациенты с теносиновиальной гигантоклеточной опухолью имеют очевидные клинические преимущества после применения ингибиторов CSF-1R (N Engl J Med. 2015, 373(5):428-37).

Помимо опухолей, сигнальный путь CSF-1R играет важную роль при аутоиммунных заболеваниях и воспалительных заболеваниях, включая системную красную волчанку, артрит, атеросклероз и ожирение (Arthritis Res Ther. 2016, 18:75; Nat Rev Immunol. 2008, 8(7): 533-44; J Immunother Cancer. 2017, 5(1):53). Следовательно, разработка ингибиторов

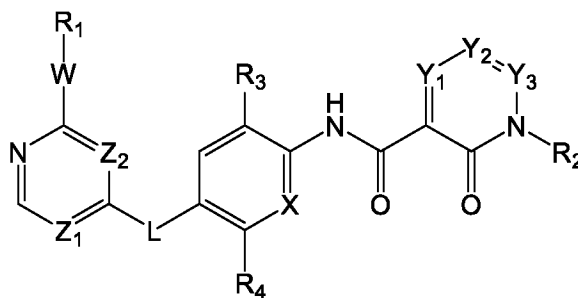
5 CSF-1R также может быть использована для лечения таких заболеваний.

В настоящее время ингибитор CSF-1R и с-KIT пексидартиниб одобрен FDA для продажи с целью лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли у взрослых пациентов. По-прежнему существует необходимость в разработке новых ингибиторов рецепторов тирозинкиназы III типа, особенно ингибиторов CSF-1R, для лечения

10 заболеваний, таких как рак, аутоиммунные заболевания или воспалительные заболевания. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этих потребностей.

Краткое описание изобретения

Предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, и/или его дейтерат, сольват, рацемическую смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где

X представляет собой N или CR₅;

20 каждый Z₁ и Z₂ независимо представляет собой N или CR₆;

Y₁ представляет собой N или CR₇; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой N или CR₉;

L представляет собой NH, O, S или CH₂;

W отсутствует или представляет собой NH, O, S или CH₂;

25 R₁ представляет собой фенил, 5-12-членный гетероарил, 4-6-членный гетероцикл или C₃₋₈ циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)_n-N(C₁₋₆ алкила)₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-OH, -(C₁₋₆ алкилен)_n-O-(C₁₋₆ алкила) или -(C₁₋₆ алкилен)_n-

30 O-(C₁₋₆ галогеналкила);

R₂ представляет собой водород, -CN, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, -(C₁₋₆ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкилен)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкилен)-O-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкилен)-O-(C₁₋₆ галогеналкил), -(C₁₋₆ алкилен)-ОН, C₃₋₈ циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

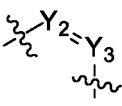
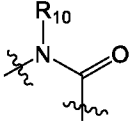
5 каждый R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила) или -ОН;

R₉ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ алкил), -O(C₁₋₆ галогеналкил), -ОН, -(C₁₋₆ алкилен)-ОН, -NH₂, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂ или C₃₋₈ циклоалкил;

10 n составляет 0 или 1;

или в случае, когда Y₃ представляет собой CR₉, R₂ и R₉ вместе с атомами N и C, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероароматическое кольцо или 5-6-членный гетероцикл;

15 или в случае, когда Y₂ представляет собой CR₈, а Y₃ представляет собой CR₉, R₈ и R₉ вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо;

или  представляет собой , где R₁₀ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

при условии, что когда X представляет собой CH, Z₁ не является N.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы
20 (I) согласно настоящему изобретению (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно содержащая по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемый носитель).

25 Также предложен способ ингибирования активности CSF-1R *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение CSF-1R в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли.

30 Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем описании) и/или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности CSF-1R *in vivo* или *in vitro*.

Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем изобретении) и/или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования активности CSF-1R *in vivo* или *in vitro*.

5 Также предложен способ лечения рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или связанного с ожирением заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) настоящего изобретения (например, соединения согласно любому из
10 примеров, описанных в настоящем документе) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака,
15 аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или связанного с ожирением заболевания у субъекта.

Также предложено соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе)
20 и/или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или связанного с ожирением заболевания у субъекта.

Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного
25 заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или заболевания, связанного с ожирением, у субъекта.

30

Подробное описание изобретения

Определения

В настоящей заявке следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, указанные ниже, за исключением случаев, что контекст, в котором они
35 используются, указывает на иное.

Черточка («-»), которая расположена не между двумя буквами или символами, используется для указания места присоединения заместителя. Например, $-O(C_{1-6} \text{ алкил})$ относится к присоединению C_{1-6} алкила к остальной части молекулы через атом кислорода. Когда точка присоединения для заместителя хорошо известна специалисту в данной области техники («ССДОТ»), знак «-» может быть опущен, например, в случае галогенового заместителя.

Термин «алкил» в настоящем документе относится к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, в частности, предпочтительно 1-6 атомов углерода, еще более предпочтительно 1-4 атома углерода. Например, « C_{1-6} алкил» относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил («Me»), этил («Et»), н-пропил («n-Pr»), изопропил («i-Pr»), н-бутил («n-Bu»), изобутил («i-Bu»), втор-бутил («втор-Bu») и трет-бутил («трет-Bu»).

Термин «алкилен», используемый в настоящем документе, относится к прямому или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, в частности, 1-6 атомов углерода, в частности, 1-4 атомов углерода. Например, « C_{1-6} алкилен» относится к прямому или разветвленному алкилену, содержащему 1-6 атомов углерода, например, прямому алкилену $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число от 1 до 6, или разветвленному алкилену, например, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ и $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, предпочтительно прямому C_{1-6} алкилену, более предпочтительно $-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$.

Термин «алкенил», используемый в настоящем документе, относится к прямому или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3 углерод-углеродных двойных связей ($C=C$) и 2-10 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атомов углерода. Например, « C_{2-6} алкенил» относится к алкенилу, содержащему 2-6 атомов углерода. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил и 2-бутенил. Место присоединения для алкенила может быть на или не на двойных связях.

Термин «алкинил», используемый в настоящем описании, относится к прямому или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3, углерод-углеродных тройных связей ($C\equiv C$) и 2-10 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атомов углерода. Например, « C_{2-6} алкинил» относится к алкинилу, содержащему 2-6 атомов

углерода. Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, этинил, 2-пропинил и 2-бутинил. Место присоединения для алкинила может быть на или не на тройных связях.

Термин «галоген» или «гало», используемый в настоящем описании, относится к фтору, хлору, бром и йоду, предпочтительно фтору, хлору и бром, более
5 предпочтительно фтору и хлору.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором один или более, например 1, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода заменены атомами галогена, и когда более одного атома водорода заменены атомами галогена, атомы галогена могут быть
10 одинаковыми или отличаться друг от друга. Согласно одному варианту реализации термин «галогеналкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором два или более атомов водорода, например, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода заменены атомами галогена, где атомы галогена идентичны друг другу. Согласно другому варианту реализации термин
15 «галогеналкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором два или более атомов водорода, например, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода заменены атомами галогена, где атомы галогена отличаются друг от друга. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ и тому подобное.

20 Термин «циклоалкил», используемый в настоящем описании, относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, имеющему 3-12 кольцевых атомов углерода (например, 3-8 кольцевых атомов углерода, 5-7 кольцевых атомов углерода, 4-7 кольцевых атомов углерода, 5-6 кольцевых атомов углерода или 3-6 кольцевых атомов углерода); которые могут иметь одно или более колец,
25 например, 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Например, « C_{3-8} - циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему 3-8 кольцевых атомов углерода. Циклоалкил может содержать конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца циклоалкила могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е. частично ненасыщенные), но не
30 быть полностью сопряженными и не являться арилом, определенным в настоящем документе. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[2.2]пентанил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил,

циклогептенил, циклооктенил и бицикло[3.1.1]гепт-2-ен. В одном варианте реализации настоящего изобретения кольцо циклоалкила является насыщенным.

Термин «гетероциклил» или «гетероцикл», используемый в настоящем документе, относится к: насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим радикалам, содержащим 3-12 атомов в кольце (например, 3-8 атомов в кольце, 4-7 атомов в кольце, 5-7 атомов в кольце, 4-6 атомов в кольце, 3-6 атомов в кольце или 5-6 атомов в кольце), и содержащим один или более (например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2) гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S в кольцах, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. Гетероцикл также включает такие циклы, в которых гетероатом N или S необязательно окисляется до различных степеней окисления. Место присоединения гетероциклила может быть на гетероатоме N или на углероде. Например, «3-12-членный гетероциклил» или «3-12-членный гетероцикл» относится к гетероциклилу, содержащему 3-12 атомов в кольце, и содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; «4-6-членный гетероциклил» или «4-6-членный гетероцикл» относится к гетероциклилу, содержащему 4-6 атомов в кольце, и содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; «5-6-членный гетероциклил» или «5-6-членный гетероцикл» относится к гетероциклилу, содержащему 5 или 6 атомов в кольце, и содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S. Гетероцикл или гетероциклил может содержать конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо, при этом по меньшей мере одно кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом кольца, независимо выбранный из N, O и S, и место его присоединения к остальной части молекулы расположено на кольце, содержащем гетероатом кольца, а остальные кольца не являются «арилом» или «гетероарилом», как определено в настоящем изобретении. Кольца гетероцикла или гетероциклила могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е. частично ненасыщенные), но не быть полностью сопряженными и не быть гетероарилом, определенным в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения кольца гетероцикла или гетероциклила являются насыщенными. Примеры гетероциклила включают, но не ограничиваются ими: 4-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероциклил, например, оксетанил, азетидинил, пирролидил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидил, пиперазинил, пиазолидинил, дигидрооксадиазолил и оксаспиро[3.3]гептанил.

Термин «арил» или «ароматическое кольцо», используемый в настоящем описании, относится к карбоциклическому углеводородному радикалу, содержащему от 6 до 14

атомов углерода, состоящему из одного кольца или более конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Примеры арила включают, но не ограничиваются ими: фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инденил, инданил, азуленил, предпочтительно фенил и нафтил.

5 Термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо», используемый в настоящем описании, относится к: ароматическому гидрокарбилю (т.е., 5-12-членному гетероарилю, 5-10-членному гетероарилю, 5-6-членному гетероарилю или 6-членному гетероарилю), содержащему 5-12 атомов в кольце (например, 5-10 атомов в кольце, 5-6 атомов в кольце или 6 атомов в кольце), и содержащему один или более (например, 1, 2, 3 или 4, 10 предпочтительно 1, 2 или 3, более предпочтительно 1 или 2) гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S в кольцах, при этом остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, которые могут содержать одно или более колец, например, 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Например, гетероарил включает:

15 моноциклический ароматический гидрокарбил, содержащий 5, 6 или 7 атомов в кольце (предпочтительно, 5 или 6 атомов в кольце, а именно, 5-6-членный гетероарил), и содержащий один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно, 1, 2 или 3, более предпочтительно, 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно, N и O) в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют 20 собой атомы углерода; и

бициклический ароматический гидрокарбил, содержащий 8-12 атомов в кольце (предпочтительно, 9 или 10 атомов в кольце), где по меньшей мере одно из колец содержит один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно, 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно, N), при этом остальные 25 атомы в кольце представляют собой атомы углерода, при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо, а точка его прикрепления к остальной части молекулы расположена на ароматическом кольце. Например, бициклический гетероарил включает 5-6-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным циклоалкильным кольцом.

30 Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, указанные гетероатомы S и O не являются смежными друг с другом.

Гетероарил также включает те случаи, когда атом N кольца находится в форме N-оксида, например, N-оксида пиридина.

Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими: 5-6-членный гетероарил, 35 например, пиридил, N-оксид пиридил, пиазинил, пиримидил, триазинил (например,

1,3,5-триазилил), пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, тетразолил, триазолил (такой как 1,2,3-триазолил и 1,2,4-триазолил), тиенил, фуранил, пиранил, пирролил и пиридазинил; и бициклический гетероарил, такой как бензодиоксолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, имидазопиридил (такой как имидазо[1,2-а]пиридил), имидазопиридазинил (такой как имидазо[1,2-б]пиридазинил), пирролопиридил (такой как 1Н-пирроло[2,3-б]пиридил), пирролопиримидил (такой как пирроло[3,4-д]пиримидил), пиразолопиридил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-б]пиридил), пиразолопиримидил (такой как пиразоло[1,5-а]пиримидил), триазолопиридил (такой как [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридил и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридил), триазолопиридазинил (такой как [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазинил), тетразолопиридил (такой как тетразоло[1,5-а]пиридил), бензофуранил, бензоимидазолинил, индолил, индазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил.

Термин «гидроксил», используемый в настоящем описании, относится к группе -ОН.

Термин «оксо», используемый в настоящем описании, относится к группе =О.

Термин «необязательный» или «необязательно», используемый в настоящем описании, означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти либо не произойти, и настоящее описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда его не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» включает «незамещенный алкил» и «замещенный алкил», определенные в настоящем описании. ССДОТ будет понимать в отношении к какой-либо группе, содержащей один или более заместителей, что такие группы не предназначены для введения каких-либо заместителей или структуры замещения, которые будут стерически непрактичными, химически некорректными, синтетически нечувствительными и/или нестабильными.

Термин «замещенный» или «замещенный...», используемый в настоящем описании, означает, что один или более атомов водорода у указанного атома или группы замещены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Когда заместитель представляет собой оксо (т.е. =О), тогда два атома водорода на одном атоме заменены оксо. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если они приводят к получению химически правильным и стабильным соединениям. Химически правильное и стабильное соединение означает соединение, которое является достаточно устойчивым,

чтобы выдержать достаточное выделение из реакционной смеси, а затем может быть приготовлено в составе, имеющем по меньшей мере практическое применение.

Если не указано иное, заместители названы в основной структуре. Например, следует понимать, что когда в качестве возможного заместителя указан (циклоалкил)алкил, точка
5 присоединения этого заместителя к основной структуре находится в алкильной части.

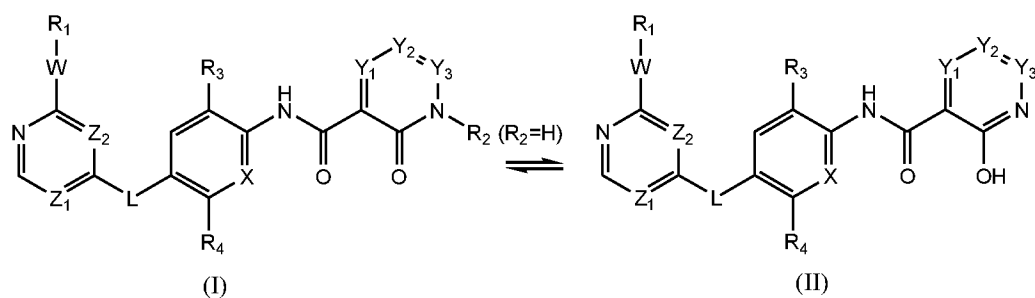
Термин «замещенный одним или более заместителями», используемый в настоящем описании, означает, что один или более водородов у указанного атома или группы, независимо замещены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы. В некоторых вариантах реализации «замещенный одним или более заместителями»
10 означает, что обозначенный атом или группа замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из обозначенной группы.

ССДОТ будет понятно, что некоторые из соединений формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существуют в двух или более стереоизомерных формах. Рацематы указанных изомеров, индивидуальные изомеры и
15 смеси, обогащенные одним энантиомером, а также диастереомеры при наличии двух хиральных центров, а также смеси, частично обогащенные специфическими диастереомерами, включены в объем настоящего изобретения. Также ССДОТ будет понятно, что настоящее изобретение включает все индивидуальные стереоизомеры (например, энантиомеры), рацемические смеси или частично разделенные смеси
20 соединений формулы (I) и, в случае необходимости, индивидуальные таутомерные формы.

Рацематы могут быть использованы как таковые или могут быть разделены на индивидуальные изомеры. Разделение может обеспечить стереохимически чистые соединения или смеси, обогащенные одним или более изомерами. Способы разделения изомеров хорошо известны (*cf.* Allinger N. L. and Eliel E. L. "*Topics in Stereochemistry*",
25 Vol.6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические способы, такие как хроматография с применением хирального адсорбента. Индивидуальные изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных предшественников. Кроме того, индивидуальные изомеры могут быть химически выделены из смеси посредством образования диастереомерных солей с хиральной кислотой, такой как индивидуальные энантиомеры 10-
30 камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, альфа-бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоновой кислоты и подобных, фракционной кристаллизации указанных солей и последующего выделения одного или обоих разделенных оснований, необязательно с повторением указанного процесса с получением, таким образом, одного или обоих изомеров, по
35 существу свободных друг от друга; то есть в форме, имеющей оптическую чистоту > 95%.

В качестве альтернативы, рацематы могут быть ковалентно связаны с хиральным соединением (вспомогательным) с получением диастереомеров, которые могут быть разделены посредством хроматографии или фракционной кристаллизации, после чего хиральное вспомогательное вещество химически удаляют с получением чистых энантиомеров.

Термин «таутомер», используемый в настоящем описании, относится к конституционным изомерам соединений, полученных быстрым движением атома в двух положениях в молекуле. Таутомеры легко взаимодействуют друг с другом, например, енольная форма и кетоновая форма представляют собой типичные таутомеры. В качестве другого примера, некоторые соединения согласно настоящему изобретению в случае, когда R_2 представляет собой водород, также могут существовать в структуре формулы (II), как показано на следующей фигуре, а именно, соединение формулы (II) может стать таутомером соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению; такой таутомер представляет собой соединение согласно настоящему изобретению.



«Фармацевтически приемлемая соль» означает соль свободной кислоты или основания соединения формулы (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически приемлемой для введения субъекту. Например, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, включая, например, соль, полученную из неорганической кислоты и органической кислоты. Указанная неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту; указанная органическая кислота, например, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту и тому подобное. Примеры смотри, в целом, в S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

Кроме того, если соединение согласно настоящему изобретению получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. И наоборот, если продукт является свободным основанием, соль присоединения кислоты, в частности
5 фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными методиками получения солей присоединения кислоты из основных соединений. ССДОТ будет понятны различные методологии синтеза, которые могут быть использованы без излишних экспериментов для получения
10 нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или солей присоединения оснований.

Термин «сольваты» означает формы с присоединенным растворителем, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения склонны удерживать фиксированное молярное отношение молекул
15 растворителя в твердом состоянии, образуя тем самым сольват. Если растворителем является вода, полученный сольват представляет собой гидрат, когда растворителем является спирт, образованный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются посредством комбинации одной или более молекул воды с одной молекулой веществ, в которой вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O , при этом подобная
20 комбинация способна образовывать один или более гидратов, например, полугидрат, моногидрат и дигидрат.

Используемые в настоящем описании термины «группа(ы)» и «радикал(ы)» являются синонимами и означают функциональные группы или фрагменты молекул, присоединяемые к другим фрагментам молекул.

Термин «активный ингредиент» используется для указания химического вещества, обладающего биологической активностью. Согласно некоторым вариантам реализации «активный ингредиент» представляет собой химическое вещество, имеющее
25 фармацевтическое применение. В США практическая фармацевтическая активность может быть определена с помощью соответствующих доклинических исследований *in vivo* или *in vitro*. Однако фармацевтическая активность, которая может быть в достаточной степени принята регулирующими органами (такими как FDA США), должна иметь более высокий стандарт, чем в доклинических исследованиях. Успешность получения такого
30 более высокого стандарта фармацевтической активности, в целом, обоснованно не ожидается от результатов доклинических испытаний, но она может быть установлена с

помощью соответствующего и эффективного рандомизированного, двойного слепого и контролируемого клинического исследования на людях.

Термины «лечить» или «лечение» заболевания или расстройства, в контексте достижения терапевтического эффекта, относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, субъекту, который имеет заболевание или расстройство, или имеет симптом заболевания или расстройства, или имеет предрасположенность к заболеванию или расстройству, с целью вылечить, излечить, облегчить, изменить, поправить, улучшить или повлиять на заболевание или расстройство, симптомы заболевания или расстройства, или предрасположенность к заболеванию или расстройству. Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или расстройство представляет собой рак. Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание.

Термины «лечение», «приведение в контакт» и «взаимодействие», в контексте химической реакции, означают добавление или смешивание двух или более реагентов при соответствующих условиях для получения указанного и/или требуемого продукта. Следует понимать, что реакция, которая позволяет получить указанный и/или требуемый продукт, необязательно осуществляется непосредственно после объединения двух реагентов, которые были первоначально добавлены, то есть, может существовать одно или более промежуточных соединений, которые образуются в смеси, и которые, в конечном счете, приводят к образованию указанного и/или требуемого продукта.

Термин «эффективное количество», используемый в настоящем описании, относится к количеству или дозе соединения согласно настоящему изобретению, которое достаточно, чтобы в целом обеспечить терапевтический эффект у пациентов, нуждающихся в лечении заболевания или расстройства, опосредованного активностью CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R. Эффективные количества или дозы активного ингредиента согласно настоящему изобретению можно установить с помощью способов, таких как моделирование, исследования с увеличением дозы или клинические исследования, а также принимая во внимание факторы, например, режим или способы введения или доставки лекарственных средств, фармакокинетики агента, тяжести и течения заболевания или расстройства, предыдущей или продолжающейся терапии субъекта, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарственные средства, а также мнение лечащего врача. В США, как правило, трудно предсказать эффективную дозу по результатам доклинических исследований. На самом деле, доза абсолютно непредсказуема. После того, как доза была

первоначально использована в рандомизированном, двойном слепом и контролируемом клиническом исследовании, будет разработан новый режим дозирования с непредсказуемой дозой.

В качестве примера доза составляет от примерно 0,0001 до примерно 200 мг
5 активного вещества на кг массы тела субъекта в сутки, например от примерно 0,001 до
100 мг/кг/сутки, или приблизительно от 0,01 до 35 мг/кг/сутки или примерно от 0,1 до 10
мг/кг в сутки в виде одной или отдельных единиц дозировки (например, BID, TID, QID).
Для человека весом 70 кг, иллюстративный диапазон подходящей дозы составляет от
примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки, или примерно от 0,2 до примерно 5 г/сутки. После
10 улучшения заболевания или расстройства у пациента доза может быть изменена для
поддерживающей терапии. Например, доза или частота приема, или и то, и другое, могут
быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором обеспечивается
требуемый терапевтический эффект. Конечно, если симптомы были облегчены до
соответствующего уровня, лечение может быть прекращено. Однако пациентам может
15 потребоваться периодическая терапия на долговременной основе при любом рецидиве
симптомов.

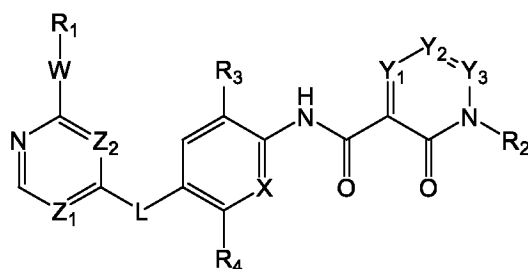
Термин «ингибирование» или «ингибирующий» относится к уменьшению
биологической активности или процесса по отношению к базовой активности. Термин
«ингибирование активности CSF-1R» представляет собой практическую
20 фармацевтическую активность для целей данного описания и относится к снижению
активности CSF-1R в виде как прямого, так и косвенного ответа на присутствие
соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в
настоящем описании, по отношению к активности CSF-1R в отсутствие соединения
формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли. Снижение активности может
25 быть связано с прямым взаимодействием соединения формулы (I) и/или его
фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, с CSF-1R, или
вследствие взаимодействия соединения формулы (I) и/или его фармацевтически
приемлемой соли, описанных в настоящем описании, с одним или более другими
факторами, которые в свою очередь влияют на активность CSF-1R. Например,
30 присутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли,
описанной в настоящем документе, может уменьшить активность CSF-1R путем
непосредственного связывания с CSF-1R, путем прямого или косвенного влияния на
другой фактор или путем прямого или косвенного уменьшения количества CSF-1R,
присутствующего в клетке или организме.

Термин «субъект», используемый в настоящем описании, означает млекопитающих и немлекопитающих. Млекопитающее представляет собой любого представителя класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, человека; нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе, и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и им подобных. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц и им подобных. Термин «субъект» не означает конкретный возраст или пол. Согласно некоторым вариантам реализации субъектом является человек.

В целом, термин «примерно» используется в настоящем описании для модификации числового значения, выше или ниже указанного значения посредством 20% отклонения.

Технические и научные термины, используемые в настоящем документе и не определенные конкретно, имеют значения, обычно понимаемые средним специалистом в данной области техники (ССДОТ), к которой относится настоящее изобретение.

Предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, и/или его дейтерат, сольват, рацемическую смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где

X представляет собой N или CR₅;

каждый Z₁ и Z₂ независимо представляет собой N или CR₆;

Y₁ представляет собой N или CR₇; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой N или CR₉;

L представляет собой NH, O, S или CH₂;

W отсутствует или представляет собой NH, O, S или CH₂;

R₁ представляет собой фенил, 5-12-членный гетероарил, 4-6-членный гетероцикл или C₃₋₈ циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)_n-

$N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$ или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-O-(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$;

R_2 представляет собой водород, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-O-(C_{1-6} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-OH$, C_{3-8} циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

каждый R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$ или $-OH$;

R_9 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкил})$, $-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ или C_{3-8} циклоалкил;

n составляет 0 или 1;

или в случае, когда Y_3 представляет собой CR_9 , R_2 и R_9 вместе с атомами N и C, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероароматическое кольцо или 5-6-членный гетероцикл;

или в случае, когда Y_2 представляет собой CR_8 , а Y_3 представляет собой CR_9 , R_8 и R_9 вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо;



при условии, что когда X представляет собой CH, Z_1 не является N.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой CR_5 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_5 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил или $-O(C_{1-6} \text{ алкил})$.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой CH.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) каждый из Z_1 и Z_2 независимо представляет собой CR_6 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Z_1 представляет собой N; Z_2 представляет собой CR_6 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Z_1 представляет собой CR_6 ; Z_2 представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_6 представляет собой водород.

5 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Z_1 и Z_2 оба представляют собой CH.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой CR_7 , Y_2 представляет собой CR_8 , Y_3 представляет собой CR_9 .

10 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой CR_7 , Y_2 представляет собой N, Y_3 представляет собой CR_9 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой N, Y_2 представляет собой CR_8 , Y_3 представляет собой CR_9 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой CR_7 , Y_2 представляет собой CR_8 , Y_3 представляет собой N.

15 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) L представляет собой O или CH_2 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) L представляет собой O.

20 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_7 выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-O(C_{1-6}$ алкила).

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_7 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_8 выбран из водорода, галогена или C_{1-6} алкила.

25 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_8 выбран из водорода, фтора или метила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_9 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6}$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ или C_{3-6} циклоалкил.

30 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_9 представляет собой водород или метил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой CR_7 , Y_2 представляет собой CR_8 , Y_3 представляет собой CR_9 ; каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила или $-O(C_{1-6}$ алкил); R_9

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой CR_7 , Y_2 представляет собой N, Y_3 представляет собой CR_9 ; оба R_7 и R_9 представляют собой водород.

5 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой N, Y_2 представляет собой CR_8 , Y_3 представляет собой CR_9 ; оба R_8 и R_9 представляют собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y_1 представляет собой CR_7 , Y_2 представляет собой CR_8 , Y_3 представляет собой N; оба R_7 и R_8 представляют собой водород.

10 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W отсутствует или NH.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W отсутствует.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W представляет собой NH.

15 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_1 представляет собой фенил, 5-12-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклил или C_{3-8} циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$ или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-OH$.

20 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_1 представляет собой фенил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклил или C_{3-8} циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$ или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-OH$.

25 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_1 представляет собой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 9-10-членный бициклический гетероарил, 4-6-членный гетероциклил или C_{3-8} циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-$
30 $N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$ или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-OH$.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_1 представляет собой фенил, пиразолил, пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, пиперазинил или циклогексенил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)_n-N(C₁₋₆ алкила)₂ или -(C₁₋₆ алкилен)-ОН.

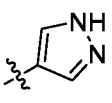
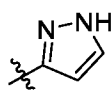
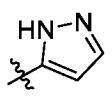
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой фенил, пиразолил, пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, пиперазинил или циклогексенил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)-N(C₁₋₆ алкила)₂ или -(C₁₋₆ алкилен)-ОН.

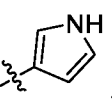
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)-N(C₁₋₆ алкила)₂ или -(C₁₋₆ алкилен)-ОН.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из метила, этила, изопропила, -CHF₂, -CF₃, -(CH₂CH₂)-NH₂, -(CH₂CH₂)-NH(C₁₋₆ алкил), -(CH₂CH₂)-N(C₁₋₆ алкил)₂ или -(CH₂CH₂)-ОН.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, каждый из которых необязательно замещен одним или более C₁₋₆ алкилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, каждый из которых необязательно замещен одним или более метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой ,  или , каждый из которых замещен одним или более метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой , замещен одним или более метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более атомами галогенов.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более F.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой фуранил, тиенил, пиридил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, имидазолил,

имидазо[1,2-а]пиридил, пиперазинил или циклогексенил, каждый из которых необязательно замещен одним или более C₁₋₆ алкилами.

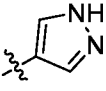
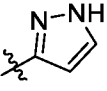
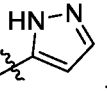
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой фуранил, тиенил, пиридил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, имидазолил
5 или имидазо[1,2-а]пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или более метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой пиперазинил, который необязательно замещен одним или более этилами.

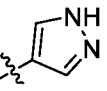
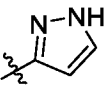
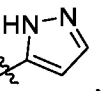
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W представляет
10 собой NH; R₁ представляет собой пиразолил, пиридил или тиазолил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)-N(C₁₋₆ алкила)₂ или -(C₁₋₆ алкилен)-ОН.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W представляет
15 собой NH; R₁ представляет собой пиразолил, пиридил или тиазолил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ галогеналкила.

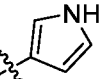
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W представляет собой NH; R₁ представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более
20 метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W представляет собой NH; R₁ представляет собой ,  или , каждый из которых замещен одним или более метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W отсутствует;
25 R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, каждый из которых необязательно замещен одним или более метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W отсутствует;
R₁ представляет собой ,  или , каждый из которых замещен одним или более метилами.

30 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) W отсутствует;

R₁ представляет собой , замещенный одним или более метилами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-OH$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил.

- 5 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил, $-(CH_2CH_2)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(CH_2CH_2)-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(CH_2CH_2)-OH$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил.

- Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил, $-(CH_2CH_2)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(CH_2CH_2)-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(CH_2CH_2)-OH$, C_{3-6} циклоалкил или оксетанил.
- 10

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, $-(CH_2CH_2)-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(CH_2CH_2)-OH$, циклопропил, циклобутил или оксетанил.

- Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.
- 15

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой метил, этил или изопропил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой метил.

- 20 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_2 представляет собой изопропил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила или $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$.

- Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) каждый R_3 и R_4 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила или $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$; и когда X представляет собой CH , по меньшей мере один из R_3 и R_4 представляет собой водород.
- 25

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) R_3 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-6} алкил или $-O(C_{1-6} \text{ алкил})$; R_4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

- 30 Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) оба R_3 и R_4 представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) X представляет собой CH ; каждый R_3 и R_4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила или $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, и по меньшей мере один из R_3 и R_4 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой CH; R₃ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил или -O(C₁₋₆ алкил); R₄ представляет собой водород.

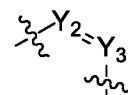
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) n представляет собой 1.

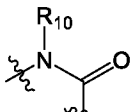
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y₃ представляет собой CR₉; R₂ и R₉ вместе с атомами N и C, к которым они присоединены, образуют пиридин или пирролидин.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y₃ представляет собой CR₉; R₂ и R₉ вместе с атомами N и C, к которым они присоединены, образуют пиридин.

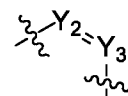
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) Y₃ представляет собой CR₉; R₂ и R₉ вместе с атомами N и C, к которым они присоединены, образуют пирролидин.

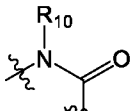
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I)



представляет собой , где R₁₀ представляет собой C₁₋₆ алкил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I)



представляет собой , где R₁₀ представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой CR₅; каждый Z₁ и Z₂ независимо представляет собой CR₆; Y₁ представляет собой CR₇; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой CR₉; W отсутствует; R₁ представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более C₁₋₆ алкилами; R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил; каждый R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила или -O(C₁₋₆ алкила), и по меньшей мере один из R₃ и R₄ представляет собой водород; R₉ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) X представляет собой CH; Z₁ и Z₂ оба представляют собой CH; Y₁ представляет собой CH; Y₂ представляет собой N или CH; Y₃ представляет собой CR₉; W отсутствует; R₁ представляет собой пирозолил, необязательно замещенный одним или более C₁₋₆ алкилами; R₂ представляет

с собой C₁₋₆ алкил; R₃ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил или -O(C₁₋₆ алкил); R₄ представляет собой водород; R₉ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой N; Z₁ и Z₂ оба представляют собой CH; Y₁ представляет собой CH; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой CR₉; W отсутствует; R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, который необязательно замещен одним или более C₁₋₆ алкилами; R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил; R₃ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил или -O(C₁₋₆ алкил); R₄ представляет собой водород; R₈ представляет собой водород или галоген; R₉ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

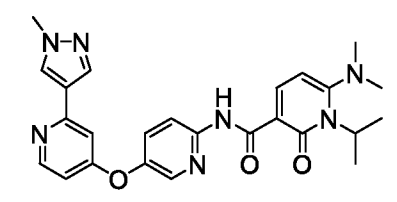
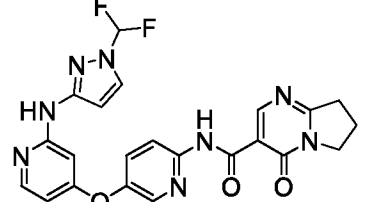
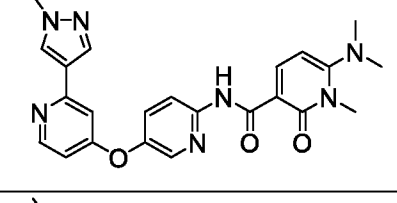
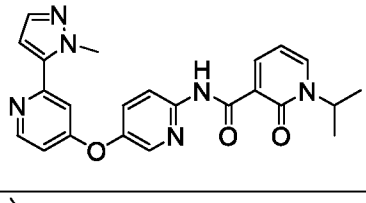
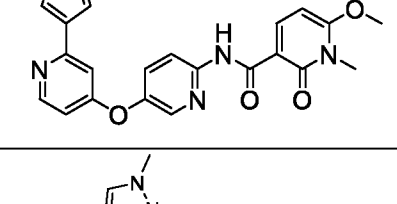
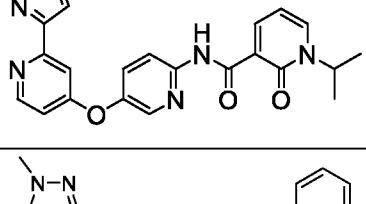
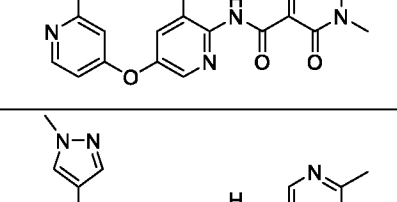
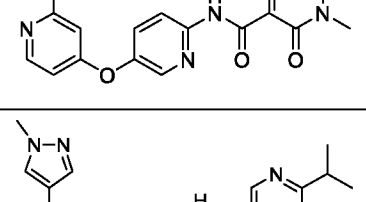
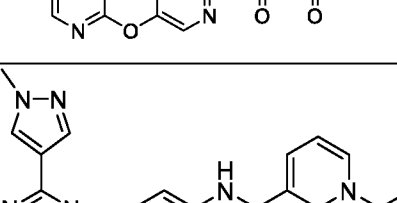
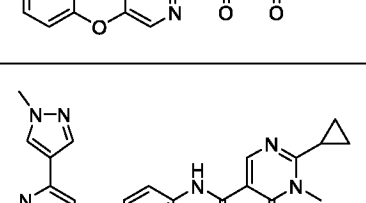
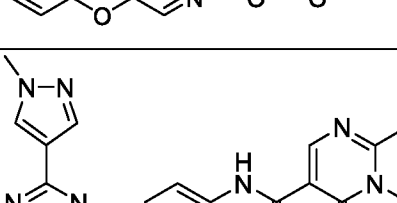
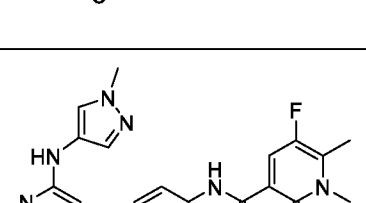
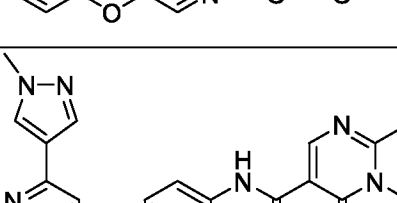
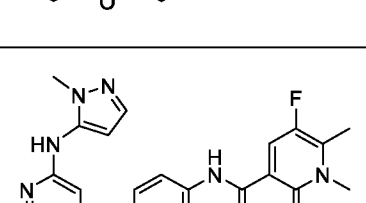
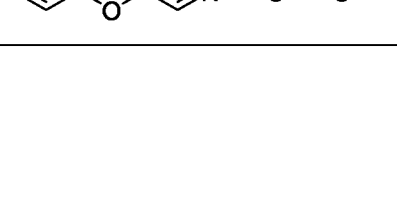
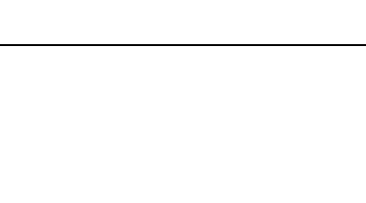
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой N; Z₁ и Z₂ оба представляют собой CH; Y₁ представляет собой CH; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой CR₉; W отсутствует; R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, который замещен одним или более метилами; R₂ представляет собой метил или изопропил; R₃ представляет собой водород; R₄ представляет собой водород; R₈ представляет собой водород или F; R₉ представляет собой водород или метил.

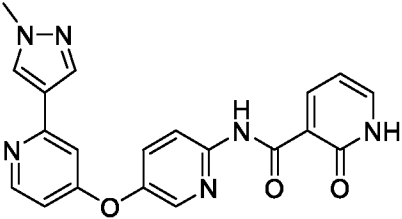
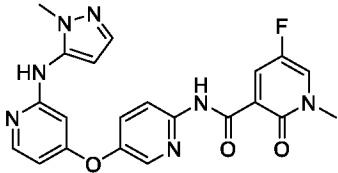
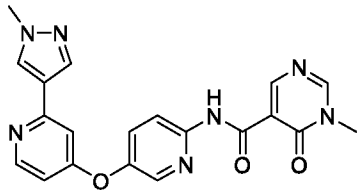
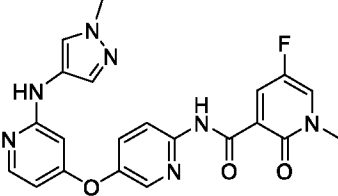
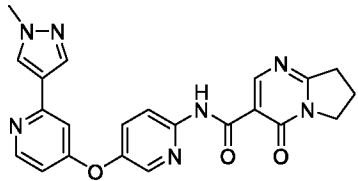
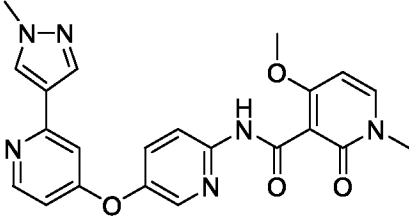
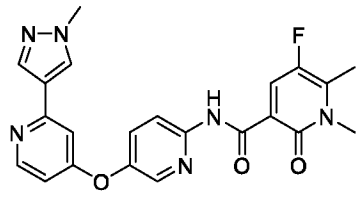
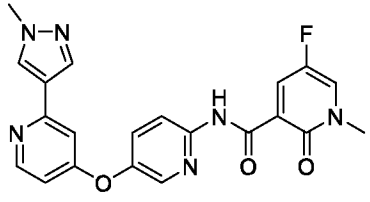
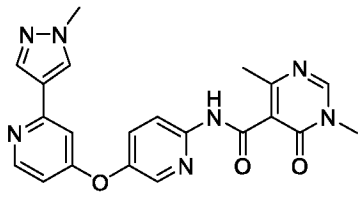
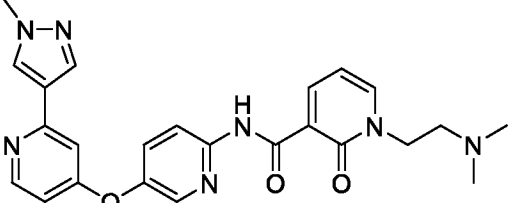
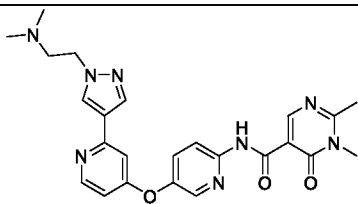
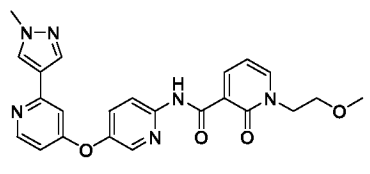
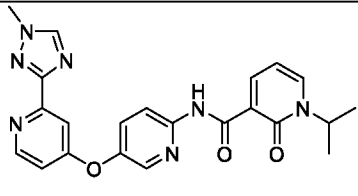
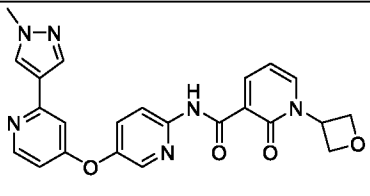
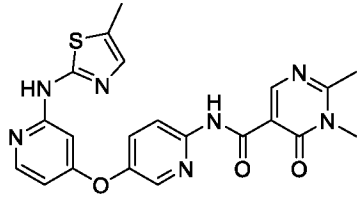
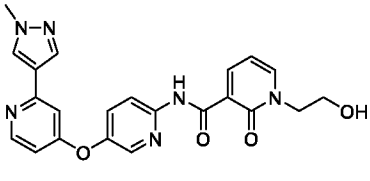
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой N; Z₁ и Z₂ оба представляют собой CH; Y₁ представляет собой CH; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой CR₉; W представляет собой NH; R₁ представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более C₁₋₆ алкилами; R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил; R₃ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил или -O(C₁₋₆ алкил); R₄ представляет собой водород; R₈ представляет собой водород или галоген; R₉ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) X представляет собой N; Z₁ и Z₂ оба представляют собой CH; Y₁ представляет собой CH; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой CR₉; W представляет собой NH; R₁ представляет собой пиразолил, замещенный одним или более метилами; R₂ представляет собой метил или изопропил; R₃ представляет собой водород; R₄ представляет собой водород; R₈ представляет собой водород или F; R₉ представляет собой водород или метил.

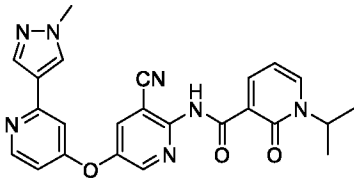
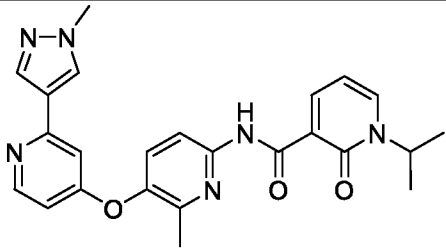
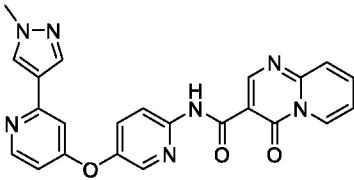
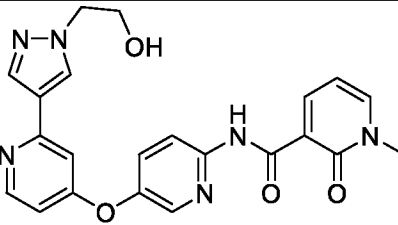
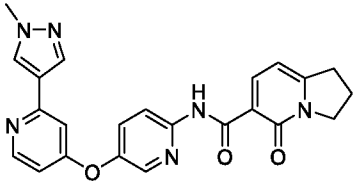
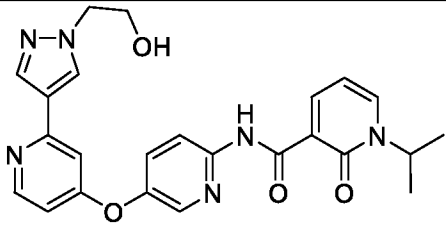
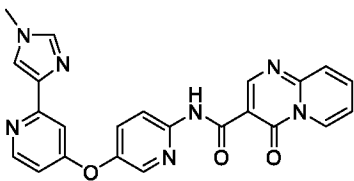
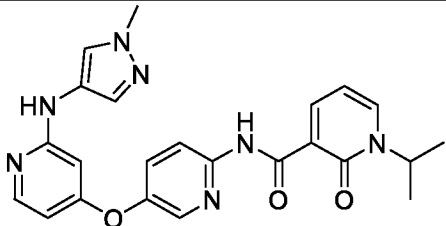
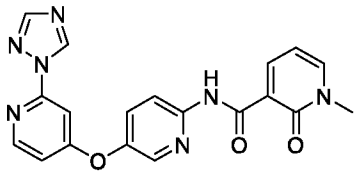
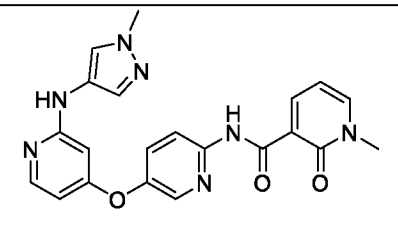
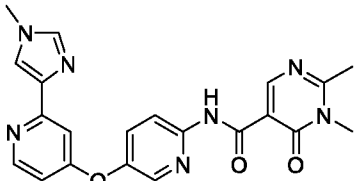
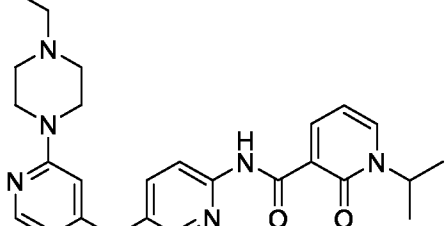
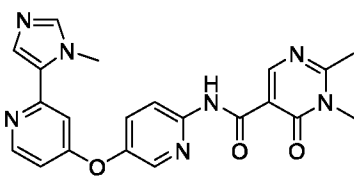
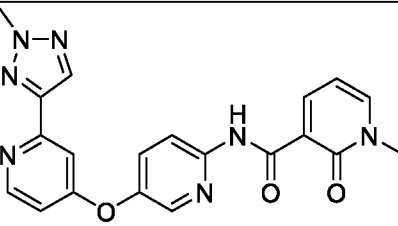
Также предложены соединения из примеров, выбранных из соединений 1-135, пронумерованных в экспериментальной части, и/или их фармацевтически приемлемые соли:

№	Структурная формула	№	Структурная формула
---	---------------------	---	---------------------

1		69	
2		70	
3		71	
4		72	
5		73	
6		74	
7		75	
8		76	

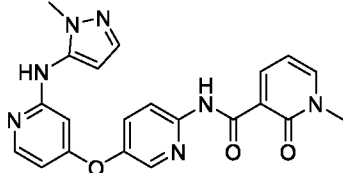
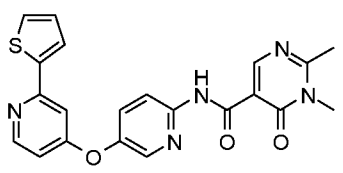
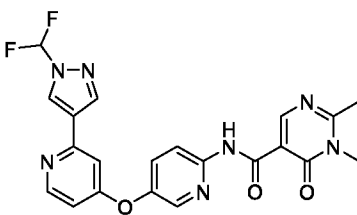
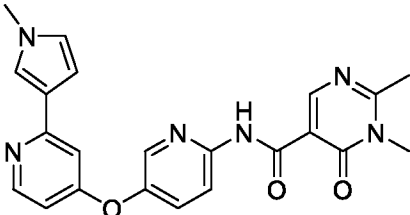
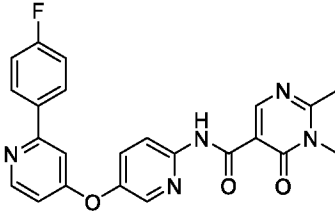
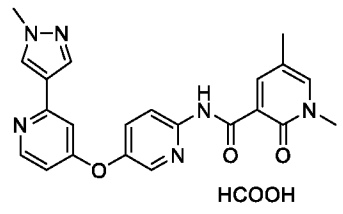
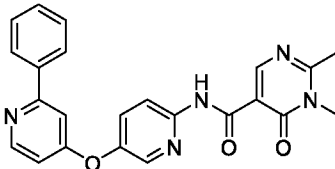
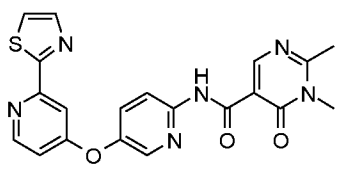
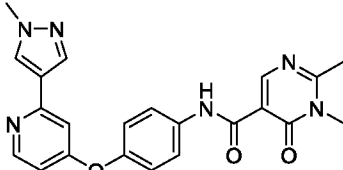
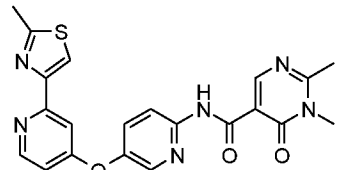
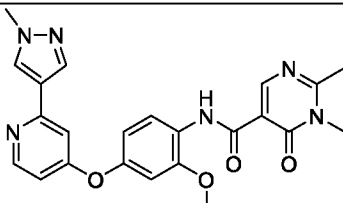
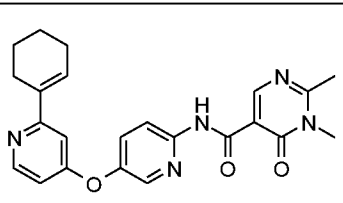
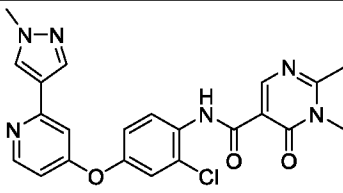
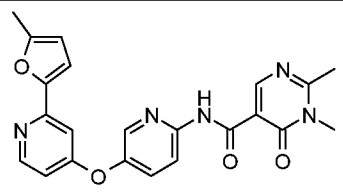
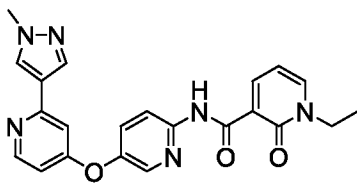
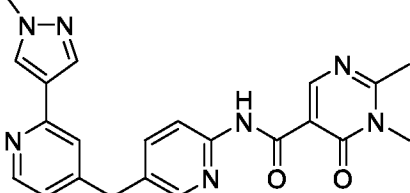
9		77	
10		78	
11		79	
12		80	
13		81	
14		82	
15		83	
16		84	

17		85	
18		86	
19		87	
20		88	
21		89	
22		90	
23		91	
24		92	

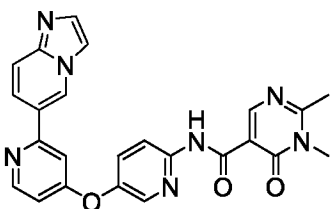
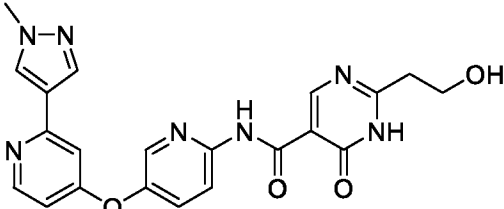
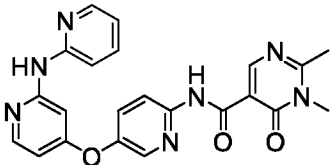
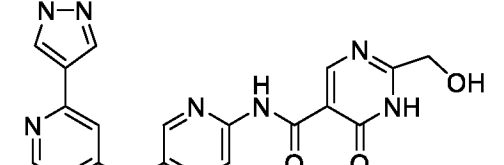
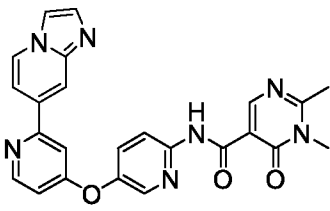
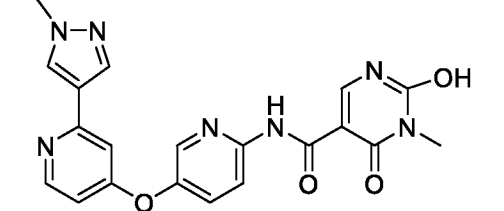
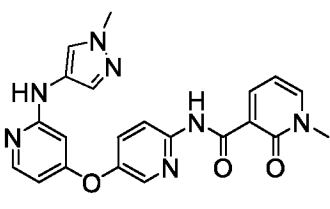
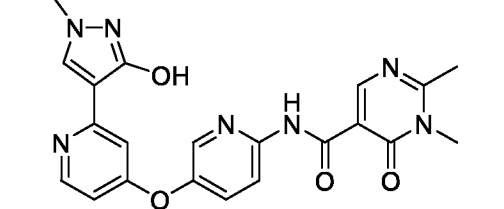
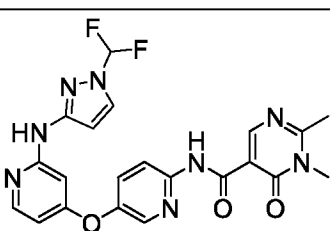
25		93	
26		94	
27		95	
28		96	
29		97	
30		98	
31		99	

32		100	
33		101	
34		102	
35		103	
36		104	
37		105	
38		106	
39		107	

40		108	
41		109	
42		110	
43		111	
44		112	
45		113	
46		114	
47		115	

48		116	
49		117	
50		118	
51		119	
52		120	
53		121	
54		122	
55		123	

56		124	
57		125	
58		126	
59		127	
60		128	
61		129	
62		130	
63		131	

64		132	
65		133	
66		134	
67		135	
68			

Согласно другому аспекту предложена также фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно содержащую по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемый носитель).

Согласно другому аспекту также предложен способ ингибирования активности CSF-1R *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение в контакт CSF-1R с эффективным количеством соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту также предложен способ лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта,

включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту предложен также способ лечения рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или связанного с ожирением заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту предложен также способ лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту предложен также способ лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемый носитель).

Согласно другому аспекту также предложен способ лечения рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или связанного с ожирением заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемый носитель).

Согласно другому аспекту также предложен способ лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) (например, соединение согласно

любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемый носитель).

- 5 Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем документе, для лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R у субъекта.

- 10 Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем описании) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем описании, для лечения рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или связанного с ожирением заболевания у субъекта.

- 15 Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем описании) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем описании, для лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания у субъекта.

- 20 Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта.

- 25 Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, метаболического заболевания, нейродегенеративного заболевания, ожирения или связанного с ожирением заболевания у субъекта.

- 30 Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания у субъекта.

Согласно другому аспекту также предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

5 Согласно другому аспекту предложен также способ лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, и дополнительных
10 терапевтических агентов.

Согласно другому аспекту предложен также способ лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе)
15 и/или его фармацевтически приемлемой соли, и дополнительных терапевтических агентов.

Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем документе, вместе с дополнительными терапевтическими агентами для получения комбинированного
20 лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R у субъекта.

Согласно другому аспекту также предложено применение соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в настоящем документе, вместе
25 с дополнительными терапевтическими агентами для получения комбинированного лекарственного средства для лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания.

Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антинеопластический агент.

30 Согласно некоторым вариантам реализации антинеопластический агент выбран из химиотерапевтического агента, ингибитора или агониста иммунной контрольной точки и нацеленного терапевтического агента.

Согласно некоторым вариантам реализации заболевание, опосредованное CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, представляет собой рак, аутоиммунное заболевание,

воспалительное заболевание, метаболическое заболевание, нейродегенеративное заболевание, ожирение или заболевание, связанное с ожирением.

В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, представляет собой рак, аутоиммунное заболевание или
5 воспалительное заболевание.

Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль (такую как лейкоз, лимфома или миелома).

Согласно некоторым вариантам реализации рак выбран из рака яичников, рака
10 легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), опухоли головного мозга (включая глиобластому (GBM)), теносиниальной гигантоклеточной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), рака желудка, рака пищевода, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рак молочной железы, рак шейки матки, меланому, мезотелиому, мезотелиальную
15 карциному, рак почки, рак печени, карциному щитовидной железы, рак головы и шеи, уротелиальную карциному, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, хориокарциному, карциному надпочечников, саркому, лейкоз, лимфому или миелому.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из рака яичников, рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), глиобластомы (GBM), теносиниальной
20 гигантоклеточной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), рака желудка, рака пищевода, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака шейки матки, меланомы, мезотелиомы, мезотелиальной карциномы, рака почки, рака печени, карциномы щитовидной железы, рака головы и шеи, уротелиальной карциномы, рака
25 мочевого пузыря, рака эндометрия, хориокарциномы, карциномы надпочечников, саркомы, острого миелогенного лейкоза (AML) (включая рецидивирующий или рефрактерный AML), острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, диффузной В-клеточной лимфомы (DLBCL) или множественной миеломы (MM).

Согласно некоторым вариантам реализации аутоиммунное заболевание или
30 воспалительное заболевание выбрано из артрита (включая ревматоидный артрит и коллаген-индуцированный артрит), остеоартрита, пигментированного villonodularного синовита (PVNS), системной красной волчанки, рассеянного склероза, аутоиммунного нефрита, болезни Крона, астмы или хронической обструктивной болезни легких.

Согласно некоторым вариантам реализации метаболическое заболевание выбрано из остеопороза, диабета, диабетического кетоацидоза, гипергликемии и гиперосмолярного синдрома, гипогликемии, подагры, белково-энергетической недостаточности, дефицита витамина А, цинги, дефицита витамина D и т.д.

5 Согласно некоторым вариантам реализации указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Паркинсона (PD), множественной системной атрофии, болезни Альцгеймера (AD), лобно-височной деменции, болезни Хантингтона (HD), кортикобазальной дегенерации, спиноцеребеллярной атаксии, заболевания двигательных нейронов (включая боковой амиотрофический склероз (ALS)), наследственной
10 двигательной и сенсорной нейропатии (CMT) и т.д.

Согласно некоторым вариантам реализации заболевание, связанное с ожирением, выбрано из диабета, гипертензии, синдрома инсулинорезистентности, дислипидемии, сердечных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний (включая атеросклероз, аномальные сердечные ритмы, аритмии, инфаркт миокарда, застойную сердечную
15 недостаточность, ишемическую болезнь сердца и стенокардию), инфаркта головного мозга, кровоизлияния в мозг, остеоартрита, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и тому подобного.

Общие способы синтеза соединений согласно описанным вариантам реализации
20 **изобретения**

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием коммерчески доступных материалов, способами, известными в данной области техники, или способами, описанными в настоящей патентной заявке. Пути синтеза, показанные на схемах 1-3,
25 иллюстрируют общие способы синтеза соединений согласно настоящему изобретению.

Способ 1:

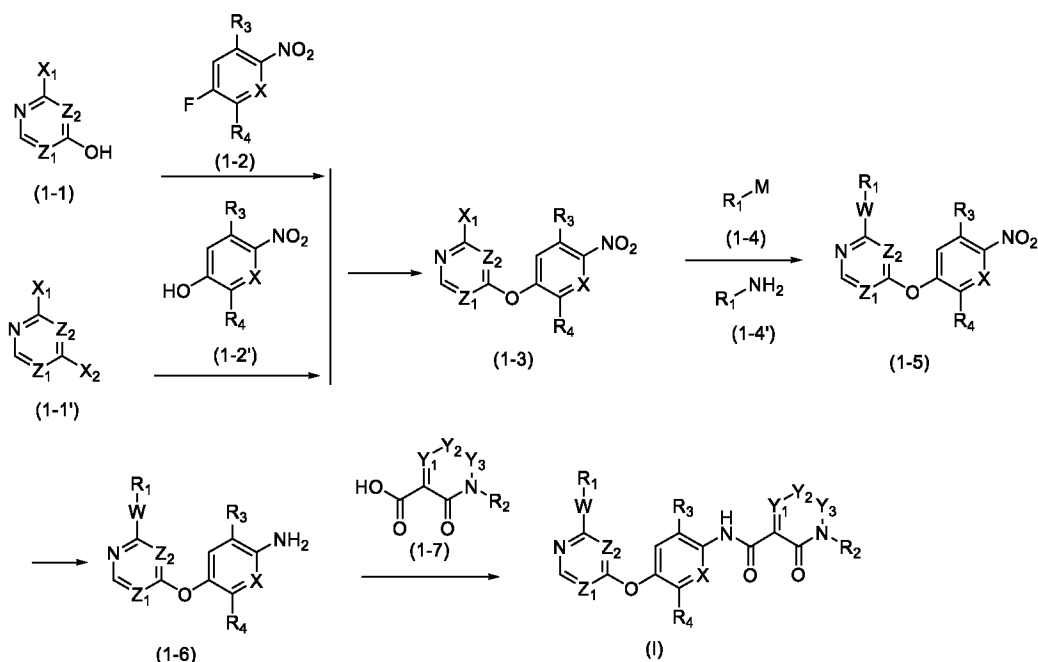


Схема 1

Как показано на схеме 1, в щелочных условиях (таких как, но не ограничиваясь им, карбонат калия) соединение, представленное молекулярной формулой (1-1), подвергают реакции замещения с соединением, представленным молекулярной формулой (1-2), или соединением, представленным молекулярной формулой (1-1'), подвергают реакции замещения с соединением, представленным молекулярной формулой (1-2'), с получением соединения, представленного молекулярной формулой (1-3). Соединение, представленное молекулярной формулой (1-3), подвергают реакции связывания с соединением, представленным молекулярной формулой (1-4), при катализе палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь Pd(dppf)Cl_2), или подвергают реакции замещения с соединением, представленным молекулярной формулой (1-4'), при катализе палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) и лиганда (такого как, но не ограничиваясь BINAP) с получением соединения, представленного молекулярной формулой (1-5); которое непрерывно подвергают реакции восстановления с получением соединения, представленного молекулярной формулой (1-6). Соединение, представленное молекулярной формулой (1-6), подвергают реакции конденсации с соединением, представленным молекулярной формулой (1-7), в присутствии конденсирующего агента (такого как, но не ограничиваясь этим, HATU и тому подобного) с получением соединения формулы (I), где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , X , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Z_1 и Z_2 являются такими, как описано в настоящем документе; M представляет собой борат, бороновую кислоту или алкилолово; X_1 представляет собой галоген, выбранный из Cl и Br ; X_2 представляет собой галоген, выбранный из F и Cl .

Способ 2:

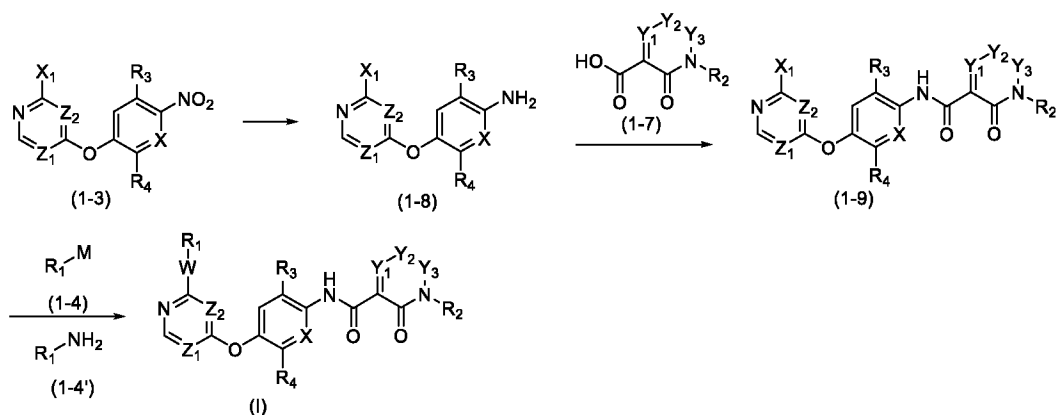


Схема 2

- Как показано на схеме 2, соединение, представленное молекулярной формулой (1-3),
 5 подвергают реакции восстановления с получением соединения, представленного молекулярной формулой (1-8), и затем которое непрерывно подвергают реакции конденсации с соединением, представленным молекулярной формулой (1-7), в присутствии конденсирующего агента (такого как, но не ограничиваясь этим, HATU и тому подобное) с получением соединения, представленного молекулярной формулой (1-9).
 10 Соединение, представленное молекулярной формулой (1-9), подвергают реакции связывания с соединением, представленным молекулярной формулой (1-4), под катализом палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь ими, $Pd(dppf)Cl_2$), или подвергают реакции замещения с соединением, представленным молекулярной формулой (1-4'), при катализе с помощью палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь им, $Pd_2(dba)_3$)
 15 и лиганда (такого как, но не ограничиваясь им, BINAP) с получением соединения формулы (I), где $R_1, R_2, R_3, R_4, W, X, Y_1, Y_2, Y_3, Z_1$ и Z_2 являются такими, как определено в настоящем документе; М представляет собой борат, бороновую кислоту или алкилолово; X_1 представляет собой галоген, выбранный из Cl и Br.

20 Способ:

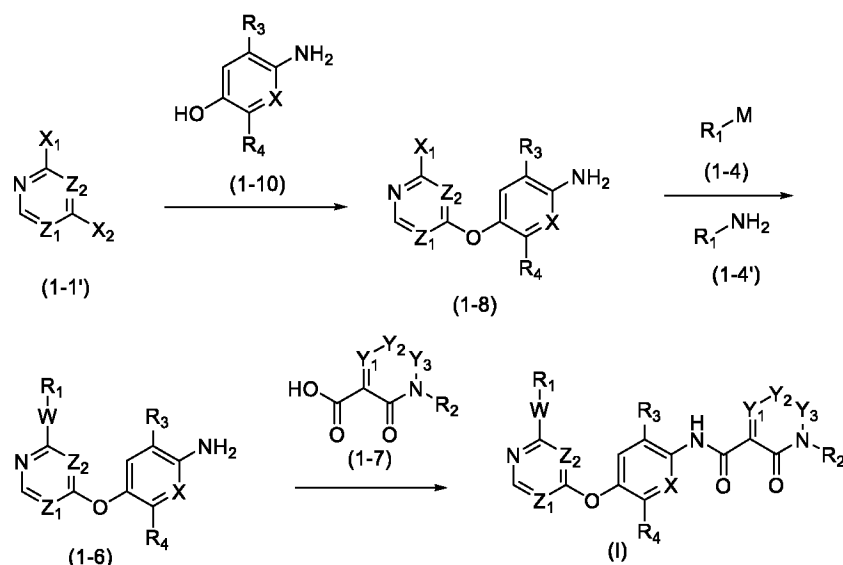


Схема 3

Как показано на пути 3, соединение, представленное молекулярной формулой (1-1'), подвергают реакции замещения с соединением, представленным молекулярной формулой (1-10), в щелочных условиях (таких как, но не ограничиваясь им, карбонат цезия) с получением соединения, представленного молекулярной формулой (1-8). Соединение, представленное молекулярной формулой (1-8), подвергают реакции связывания с соединением, представленным молекулярной формулой (1-4), при катализе палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь им, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), или подвергают реакции замещения с соединением, представленным молекулярной формулой (1-4'), при катализе с помощью палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь им, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) и лиганда (такого как, но не ограничиваясь им, BINAP) с получением соединения, представленного молекулярной формулой (1-6). Соединение, представленное молекулярной формулой (1-6), подвергают реакции конденсации с соединением, представленным молекулярной формулой (1-7), в присутствии конденсирующего агента (такого как, но не ограничиваясь этим, NATU и тому подобного) с получением соединения формулы (I), где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , X , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Z_1 и Z_2 являются такими, как определено в настоящем документе; M представляет собой борат, бороновую кислоту или алкилолово; X_1 представляет собой галоген, выбранный из Cl и Br ; X_2 представляет собой галоген, выбранный из F и Cl .

Заместители соединений, полученных таким образом, могут быть дополнительно модифицированы с обеспечением других требуемых соединений. Синтетические химические превращения описаны, например, в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и последующих изданиях.

Перед использованием соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть очищены с помощью колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или других подходящих методов.

5

Фармацевтические композиции и практическое применение

Соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное в настоящем документе, применяют, отдельно или в комбинации с одним или
10 более дополнительными активными ингредиентами, с получением фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция содержит: (a) эффективное количество соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное в настоящем документе, и необязательные дополнительные активные ингредиенты; и (b) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, фармацевтически
15 приемлемый носитель).

Фармацевтически приемлемый носитель относится к носителю, который совместим с активными ингредиентами композиции (и согласно некоторым вариантам реализации, способен стабилизировать активные ингредиенты) и безвреден по отношению к субъекту, подлежащего лечению. Например, солубилизирующие агенты, такие как циклодекстрины
20 (которые образуют специфические более растворимые комплексы с соединением формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой солью, описанными в настоящем документе), можно применять в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки активных ингредиентов. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие
25 как D&C Yellow # 10. Подходящие фармацевтически приемлемые носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, стандартный справочник в данной области.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем описании) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем описании, может быть
30 введена различными известными способами, например, перорально, местно, ректально, парентерально, путем ингаляционного спрея или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный», используемый в настоящем описании, включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутриартериальное, внутрисиновиальное, внутригрудинное, интратекальное, внутриочаговое и
35 внутривнутричерепное введение инъекцией или инфузией.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании, может быть получена в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошка, гранул, таблеток для рассасывания, порошка для восстановления, жидкого препарата или суппозиториев. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция, содержащая

5 соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, приготовлена для внутривенной инфузии, местного введения или перорального введения.

Композиция для перорального введения может представлять собой любую перорально приемлемую лекарственную форму, включая, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. Обычно

10 используемые носители для таблеток, включают лактозу и кукурузный крахмал. Смазывающие агенты, такие как стеарат магния, также обычно добавляют в таблетки. Для перорального введения в форме капсулы подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной

15 фазе в комбинации с эмульгирующим или суспендирующим агентами. При необходимости, могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в количестве 1, 5, 10, 15, 20, 25,

20 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг в таблетке. Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в количестве от 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг в капсуле.

Стерильная композиция для инъекций (например, водная или масляная суспензия)

25 может быть получена в соответствии с методиками, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильная промежуточная среда для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде

30 раствора в 1,3-бутандиоле. Среди фармацевтически приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, следует отметить маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла (например, синтетические моно- или диглицериды). Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и

35 ее глицеридные производные, и природные фармацевтически приемлемые масла, такие

как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах, могут быть использованы в качестве инъекционной промежуточной среды. Указанные масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель на основе длинноцепочечного спирта, или диспергатор, или карбоксиметилцеллюлозу, или
5 аналогичные диспергирующие агенты.

Композиция для ингаляций может быть получена в соответствии с методиками, хорошо известными в области приготовления фармацевтических составов, и может быть получена в форме растворов в физиологическом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения
10 биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области.

Композиция для местного применения может быть приготовлена в форме масла, крема, лосьона, мази и им подобных. Подходящие носители для композиции включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), жиры или
15 масла с разветвленной цепью, животные жиры и высокомолекулярные спирты (более C12). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой такой носитель, в котором активный ингредиент является растворимым. Также могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, увлажнители и антиоксиданты, а также агенты для придания цвета или аромата, если это необходимо. Кроме того, в таких
20 композициях для местного применения можно применять усилители трансдермального проникновения. Примеры таких усиливающих агентов можно найти в патентах США № 3989816 и 4444762.

Кремы могут быть получены из смеси минерального масла, самоэмульгирующегося пчелиного воска и воды, куда примешивают смесь активного ингредиента, растворенного
25 в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Пример такого крема представляет собой крем, который содержит примерно 40 частей воды, примерно 20 частей пчелиного воска, примерно 40 частей минерального масла и 1 часть миндального масла по массе. Мази могут быть приготовлены способом, согласно которому смешивают раствор активного ингредиента в растительном масле, например, миндальном масле, с
30 теплым мягким парафином, и полученной смеси дают возможность остыть. Примером такой мази является мазь, включающая примерно 30% по массе миндального масла и примерно 70% по массе белого мягкого парафина.

Для оценки практической применимости соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем описании, для ингибирования
35 активности CSF-1R могут быть использованы подходящие анализы in vitro. Соединение

формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть дополнительно исследованы на предмет дополнительной практической применимости для лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания и тому подобного с помощью анализов *in vivo*. Например, соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем описании, могут быть введены животному (например, в мышинной модели), имеющему рак и его терапевтические эффекты могут быть оценены. Если доклинические исследования прошли успешно, могут быть спрогнозированы диапазон дозировки и способы введения животным, таким как люди.

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем описании, могут иметь достаточную доклиническую практическую применимость для начала клинических исследований, в результате которых можно продемонстрировать положительное терапевтическое или профилактическое действие, например, у пациентов с раком.

В настоящем документе термин «рак» относится к клеточному расстройству, которое характеризуется неконтролируемой или нерегулируемой пролиферацией клеток, пониженной клеточной дифференцировкой, некорректной способностью вторжения в окружающие ткани и/или способностью устанавливать новый рост на эктопических участках. Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования. Термин «рак» охватывает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин «рак» охватывает первичный рак и дополнительный метастатический рак.

Неограничивающие примеры солидных опухолей включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак толстой кишки; рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак яичек; рак почки, включая, например, метастатическую почечно-клеточную карциному; уротелиальную карциному; рак печени; гепатоцеллюлярный рак; рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхоальвеолярную карциному (BAC) и аденокарциному легкого; рак яичников, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; рак эндометрия; желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST); рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; рак кожи, включая, например, меланому и базальную карциному; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, включая,

например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому
взрослого человека и анапластическую астроцитому взрослого человека; рак костей;
саркому, включая, например, саркому Капоши; карциному надпочечников; мезотелиому;
мезотелиальную карциному; хориокарциному; карциному мышц; карциному
5 соединительной ткани; теносиновую гигантоклеточную опухоль; и карциному
щитовидной железы.

Неограничивающие примеры гематологических злокачественных новообразований
включают острый миелогенный лейкоз (AML); хронический миелогенный лейкоз (CML),
включая ускоренную фазу CML и бластную фазу CML (CML-BP); острый
10 лимфоцитарный лейкоз (ALL); хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); лимфому
Ходжкина; неходжкинскую лимфому (NHL); фолликулярную лимфому; лимфому из
клеток мантийной зоны (MCL); В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому;
диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL); множественную миелому
(MM); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (MDS),
15 включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевыми
сидеробластами (RAPS), рефрактерную анемию с избытком бластов (RAEB) и
рефрактерную анемию с избытком бластов при трансформации (RAEB-T) и
миелопролиферативный синдром.

В некоторых вариантах реализации солидные опухоли включают рак яичников, рак
20 легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), глиобластому (GBM),
теносиновиальную гигантоклеточную опухоль, стромальную опухоль желудочно-
кишечного тракта (GIST), рак желудка, рак пищевода, рак толстой кишки,
колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак
молочной железы, рак шейки матки, меланому, мезотелиому, мезотелиальную карциному,
25 рак почки, рак печени, рак щитовидной железы, рак головы и шеи, уротелиальную
карциному, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, хориокарциному, карциному
надпочечников и саркому.

Согласно некоторым вариантам реализации, типичные гематологические
злокачественные новообразования включают лейкоз, например, острый лимфоцитарный
30 лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз
(CLL) и хронический миелогенный лейкоз (CML); множественную миелому (MM); и
лимфому, например, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому из
клеток мантийной зоны (MCL), фолликулярную лимфому, В-клеточную лимфому, Т-
клеточную лимфому и диффузную В-клеточную лимфому (DLBCL).

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно применять для достижения благоприятного терапевтического или профилактического эффекта, например, у субъектов, имеющих рак.

5 Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для достижения благоприятного терапевтического или профилактического эффекта, например, у пациентов с аутоиммунным заболеванием или воспалительным заболеванием.

Термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеванию или расстройству, вытекающему из и/или направленному против собственных тканей или органов индивидуума, или косегрегации или проявлениям, или состоянию, возникающему в результате этого. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), аллергический ринит, красную волчанку, миастению гравис, рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), коллаген-индуцированный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (включая болезнь Крона), астму, аутоиммунный нефрит, идиопатическую 15 тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) и миелопролиферативное заболевание, такое как миелофиброз, и постполицилемия вера/эссенциальный тромбоцитоз миелофиброз (пост-PV/ET миелофиброз).

Термин «воспалительное заболевание» или «воспалительное расстройство» 20 относится к патологическому состоянию, которое приводит к воспалению, особенно вследствие хемотаксиса нейтрофилов. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают системное воспаление и местное воспаление, воспаление, связанное с иммуносупрессией, отторжение трансплантата органа, аллергическое заболевание, воспалительное заболевание кожи (включая псориаз и атопический 25 дерматит); системную склеродермию и склероз; реакции, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (IBD, такие как болезнь Крона и язвенный колит); ишемическое реперфузионное повреждение, включая реперфузионное повреждение ткани, вызванное хирургическим вмешательством, ишемию миокарда, такую как инфаркт миокарда, остановка сердца, реперфузия после операции на сердце и аномальная 30 сократительная реакция коронарного сосуда после чрескожной транслуминальной коронарной ангиопластики, хирургическое реперфузионное повреждение ткани при инсульте и аневризме брюшной аорты; отек головного мозга, вторичный по отношению к инсульту; черепно-мозговая травма и геморрагический шок; асфиксию; респираторный дистресс-синдром у взрослых; острая травма легких; болезнь Бехчета; дерматомиозит; 35 полимиозит; рассеянный склероз (MS); дерматит; менингит; энцефалит; увеит;

остеоартрит; волчаночный нефрит; аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит (RA), синдром Сьоргена и васкулит; заболевания, связанные с лейкопедезом; воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) и синдром повреждения нескольких органов, вторичный по отношению к септицемии или травме;

5 алкогольный гепатит; бактериальную пневмонию; заболевание, опосредованное комплексом антиген-антитело, в том числе гломерулонефрит; пиемию; саркоидоз; иммунопатологические ответы на трансплантацию ткани/органа; воспаление легких, в том числе плеврит, альвеолит, васкулит, пневмонию, хронический бронхит, бронхоэктазию, диффузный панбронхиолит, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический легочный

10 фиброз (IPF), муковисцидоз и др. Предпочтительно показания включают, но не ограничиваются ими, хроническое воспаление, аутоиммунный диабет, ревматоидный артрит (RA), ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артрозные состояния, рассеянный склероз (MS), астму, системную красную волчанку, респираторный дистресс-синдром у взрослых, болезнь Бехчета, псориаз, хроническое

15 легочное воспалительное заболевание, реакцию «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Альцгеймера и пирез и любые заболевания, связанные с воспалением и связанными с ним состояниями.

Термин «метаболические заболевания» относится к заболеваниям или расстройствам, вызванным нарушениями обмена веществ, включая нарушения обмена веществ и гиперметаболизм. Примеры метаболических заболеваний включают, но не ограничиваются ими: остеопороз, диабет, диабетический кетоацидоз, гипергликемию и гиперосмолярный синдром, гипогликемию, подагру, белково-энергетическую недостаточность, заболевание, связанное с дефицитом витамина А, цингу, заболевание,

20 связанное с дефицитом витамина D и т. д.

Термин «нейродегенеративные заболевания» относится к дегенеративным заболеваниям или расстройствам нервной системы, вызванным дегенерацией и апоптозом нейронов. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: болезнь Паркинсона (PD), множественную системную атрофию, болезнь

30 Альцгеймера (AD), лобно-височную деменцию, болезнь Хантингтона (HD), кортикобазальную дегенерацию, спиноцеребеллярную атаксию, болезнь двигательных нейронов (включая боковой амиотрофический склероз (ALS)), наследственную двигательную и сенсорную нейропатию (CMT) и т.д.

Термин «заболевания, связанные с ожирением» относится к заболеваниям или

35 расстройствам, связанным с ожирением, возникшим в результате ожирения или

вызванным им. Примеры заболеваний, связанных с ожирением, включают, но не ограничиваются ими: диабет, гипертензию, синдром резистентности к инсулину, дислипидемию, сердечные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания (включая атеросклероз, аномальные сердечные ритмы, аритмии, инфаркт миокарда, застойную

5 сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и стенокардию), инфаркт головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, остеоартрит, метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит и тому подобное.

Кроме того, соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемая

10 соль, описанные в настоящем документе, могут для лечения рака, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания быть введены в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами. Дополнительные терапевтические агенты могут быть введены отдельно с соединением формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой солью, описанной в настоящем описании, или включены с таким

15 ингредиентом в фармацевтическую композицию согласно изобретению, такую как комбинированный лекарственный препарат с фиксированной дозой. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительные терапевтические агенты представляют собой агенты, которые, как известно или обнаружено, являются эффективными для лечения заболеваний, опосредованных CSF-1R или по меньшей мере

20 частично CSF-1R, например, другого ингибитора CSF-1R или соединения, активного в отношении другой мишени, связанной с конкретным заболеванием. Комбинация может служить для повышения эффективности (например, путем включения в комбинации соединения, усиливающего активность или эффективность соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем описании),

25 уменьшающего один или более побочных эффектов, или уменьшающего требуемую дозу соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его

30 фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно вводить в комбинации с антинеопластическими агентами. Термин «антинеопластический агент», используемый в настоящем документе, относится к любому агенту, который вводят субъекту, страдающему от рака, с целью лечения рака, и включает, но не ограничивается ими, радиотерапевтический агент, химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист

35 иммунной контрольной точки, нацеленный терапевтический агент и тому подобное.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем описании) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем описании, можно вводить в комбинации с ингибиторами или агонистами иммунных контрольных точек, нацеленными терапевтическими агентами или химиотерапевтическими агентами.

Неограничивающие примеры ингибиторов или агонистов иммунных контрольных точек включают ингибиторы PD-1, например, антитела к PD-1, такие как пембролизумаб, ниволумаб и PDR001 (спартализумаб); ингибиторы PD-L1, например, антитела к PD-L1, такие как атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб; ингибиторы CTLA-4, например, антитела к CTLA-4, такие как ипилимумаб; и ингибиторы BTLA, ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM3, ингибиторы TIGIT, ингибиторы VISTA, агонисты OX-40 и тому подобное.

Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотецин и их аналоги или метаболиты и доксорубицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубицин и даунорубицин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин C и циклофосфамид); Интеркаляторы ДНК (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); интеркаляторы ДНК и генераторы свободных радикалов, такие как блеомицин; нуклеозидные миметики (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азациитидин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевина); паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047).

Неограничивающие примеры терапевтических агентов включают: ингибиторы протеинтирозинкиназы (такие как иматиниба мезилат и гефитиниб); ингибиторы протеасом (такие как бортезомиб); ингибиторы NF-κB, включая ингибиторы киназы IκB; ингибиторы IDO; ингибиторы A2AR; ингибиторы BRAF (такие как дабрафениб); ингибиторы MEK (такие как траметиниб); ингибиторы mTOR (такие как рапамицин); антитела к CD40 (такие как APX005M, RO7009789); антитела, которые связываются с белками, сверхэкспрессируемыми при раке, для подавления репликации клеток, такие как антитела к CD20 (такие как ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан и тозитумомаб), моноклональные антитела к Her2 (такие как трастузумаб), антитела к EGFR (такие как цетуксимаб) и антитела к VEGF (такие как бевацизумаб); антиангиогенные лекарственные средства, такие как леналидомид; и другие белковые или ферментные ингибиторы, для которых известно, что указанные белки положительно регулируются,

сверхэкспрессируются или активируются при раке, и их ингибирование может подавлять репликацию клеток.

ПРИМЕРЫ

5 Приведенные ниже примеры представлены исключительно в иллюстративных целях, и их не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения каким-либо образом. Для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количества, температура и т.д.) авторами настоящего изобретения были приложены усилия, однако ССДОТ следует понимать, что необходимо учитывать
10 некоторые экспериментальные погрешности и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой части по массе, температура указана в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близко к нему. Все данные масс-спектропии (МС) получали с помощью Agilent 6120 или Agilent 1100. Все данные ЯМР были получены с использованием прибора для ЯМР Varian 400 МГц. Все реагенты, применяемые в
15 настоящем изобретении, , являются коммерчески доступными, за исключением промежуточных соединений. Все названия соединений, кроме названия реагентов, были сгенерированы с помощью Chemdraw 18.0.

 Если в любой из структур, описанных в настоящем документе, присутствует какой-либо атом с пустой валентностью (валентностями), пустой остаток (остатки) представляет
20 собой атом (атомы) водорода, который для удобства не указан.

 В настоящей заявке в случае несоответствия названия и структуры соединения, когда для соединения приведено и то, и другое, преимущественное значение имеет структура соединения, если из контекста не следует, что структура соединения является неправильной, а название является правильным.

25 В следующих примерах используются сокращения:

AcOH	Уксусная кислота
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид
AcOK	Ацетат калия
BINAP	(±)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DXM	Дихлорметан
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетиламид
DXЭ	Дихлорэтан

DMAP	4-диметиламинопиридин
EtOH	Этанол
Et ₃ N	Триэтиламин
HATU	Гексафторфосфат <i>O</i> -(7-азобензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний
i-PrOH	Изопропиловый спирт
MeOH	Метанол
MeI	Иодметан
Me ₄ tBuXPhos	2-ди-трет-бутилфосфин-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропилбифенил
MsCl	Метансульфонилхлорид
NaOMe	Метоксид натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
n-BuLi	н-Бутиллитий
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид·дихлорметан
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий
Pd(PPh ₃) ₄	Тетра(трифенилфосфин)палладий
p-TsOH	п-Толуолсульфоновая кислота
t-BuOK	т-Бутоксид калия
t-BuONa	трет-Бутоксинатрий
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
TBSCl	Трет-бутилдиметилхлорсилан
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТЭА	Триэтиламин
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
преп. ТСХ	Препаративная тонкослойная хроматография

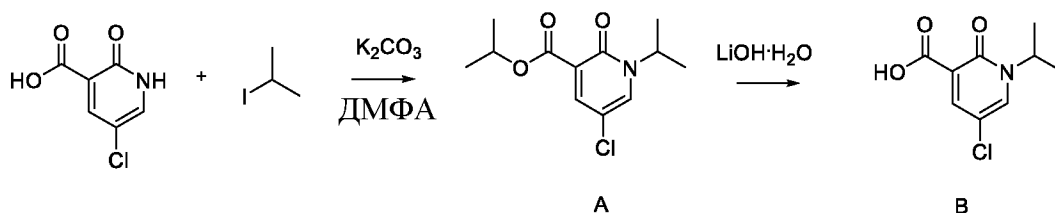
Пример 1

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1

5

5-хлор-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



(А) Изопропил-5-хлор-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

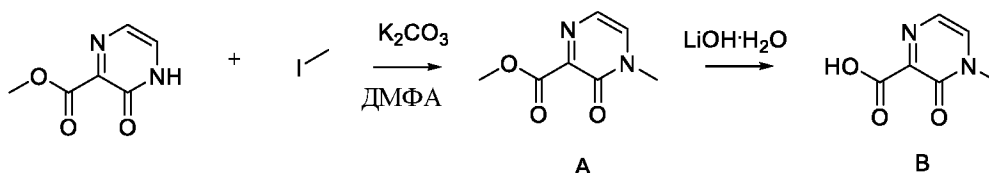
В атмосфере азота 5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 1,15 ммоль), 2-йодпропан (784 мг, 4,61 ммоль), карбонат калия (637 мг, 4,61 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение 5 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли путем добавления воды (10 мл) и рН доводили до 2 с помощью 1 н. раствора HCl, и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3), органические слои объединяли и концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 110 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 258,1 [M+H]⁺.

(В) 5-хлор-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

Изопропил-5-хлор-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (110 мг, 0,43 ммоль), моногидрат гидроксида лития (36 мг, 0,86 ммоль), метанол (3 мл) и воду (1 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли путем добавления воды (2 мл) (доведение рН до 4 с помощью 1 н. раствора HCl), выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали и сушили, в результате чего получали 74 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 216,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2

4-метил-3-оксо-3,4-дигидропирозин-2-карбоновая кислота



(А) Метил-4-метил-3-оксо-3,4-дигидропирозин-2-карбоксилат

В атмосфере азота метил-3-оксо-3,4-дигидропирозин-2-карбоксилат (250 мг, 1,6 ммоль), йодметан (461 мг, 2,4 ммоль), карбонат калия (448 мг, 3,2 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции

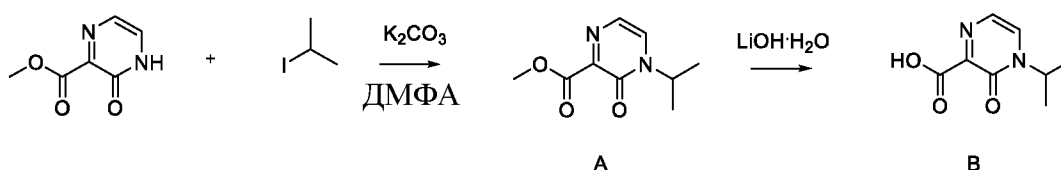
при 50°C в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли путем добавления воды (10 мл) (доведение pH до 4 с помощью 1 н. раствора HCl), и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3), органические слои объединяли и концентрировали, полученный неочищенный продукт может быть непосредственно
5 использован на следующей стадии.

(В) 4-метил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоновая кислота

Метил-4-метил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоксилат (155 мг, 0,92 ммоль), моногидрат гидроксида лития (77 мг, 1,84 ммоль), метанол (4 мл) и воду (1 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре
10 в течение 2 часов. Реакционный раствор (доведение pH до 4 с помощью 1 н. раствора HCl) концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 83 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 155,1[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3

4-изопропил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоновая кислота



(А) Метил-4-изопропил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоксилат

В атмосфере азота метил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоксилат (500 мг, 3,25 ммоль), 2-иодпропан (827 мг, 4,87 ммоль), карбонат калия (1,4 г, 9,75 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 50°C в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли путем добавления воды (50 мл) (доведение pH до 3 с помощью 1 н. раствора
25 HCl), и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3), органические слои объединяли и концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол = 100:0-10:1, градиентное элюирование), в результате чего получали 263 мг указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости. МС (m/z): 197,1 [M+H]⁺.

(В) 4-изопропил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоновая кислота

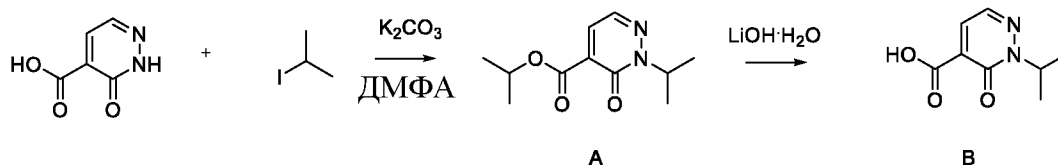
Метил-4-изопропил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоксилат (263 мг, 1,34 ммоль), моногидрат гидроксида лития (113 мг, 2,68 ммоль), метанол (3 мл) и воду (1 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре

в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли путем добавления воды (5 мл) (доведение pH до 4 с помощью 1 н. раствора HCl), выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали и сушили, в результате чего получали 200 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z):

5 183,1[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4

2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



10 (A) Изопропил-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

В атмосфере азота 3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (500 мг, 3,57 ммоль), 2-иодпропан (1,5 г, 8,92 ммоль), карбонат калия (1,5 г, 10,71 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 40°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли путем добавления воды (50 мл) (доведение pH до 3 с помощью 1 н. раствора HCl), и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3), органические слои объединяли и концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 90 мг указанного в заголовке продукта в виде желтого масла. МС (m/z):

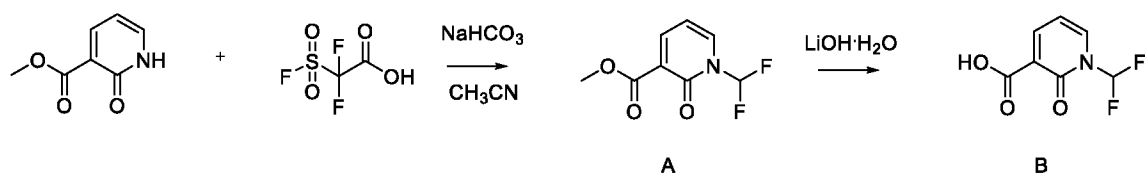
15 225,1 [M+H]⁺.

(B) 2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

Изопропил-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (90 мг, 0,4 ммоль), моногидрат гидроксида лития (34 мг, 0,8 ммоль), метанол (3 мл) и воду (1 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор (доведение pH до 4 с помощью 1 н. раствора HCl) концентрировали, и полученный неочищенный продукт может быть непосредственно использован на следующей стадии.

Промежуточное соединение 5

30 1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



(А) метил-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

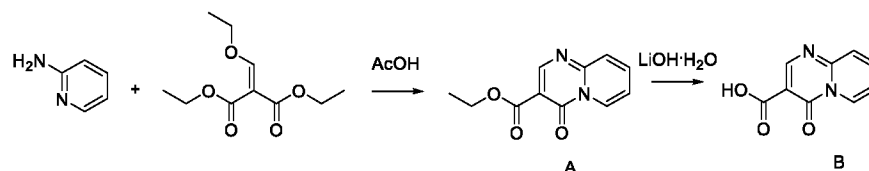
В атмосфере азота метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (153 мг, 1 ммоль), 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (267 мг, 1,5 ммоль), бикарбонат натрия (168 мг, 2 ммоль) и ацетонитрил (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 6 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 146 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 204,1 [M+H]⁺.

(В) 1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

Метил-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (146 мг, 0,72 ммоль), моногидрат гидроксида лития (60 мг, 1,44 ммоль), метанол (2 мл) и воду (0,5 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор (доведение pH до 4 с помощью 1 н. раствора HCl) концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 84 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 190,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6

4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-3-карбоновая кислота



(А) Этил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-3-карбоксилат

2-Аминопиридин (500 мг, 5,31 ммоль) и 2-(этоксиметилен)диэтилмалонат (1,206 г, 5,58 ммоль) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 130°C и подвергали реакции в течение 40 минут, и затем добавляли уксусную кислоту (25 мл), реакционный раствор дополнительно нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 4 часов, и реакционный раствор концентрировали, в

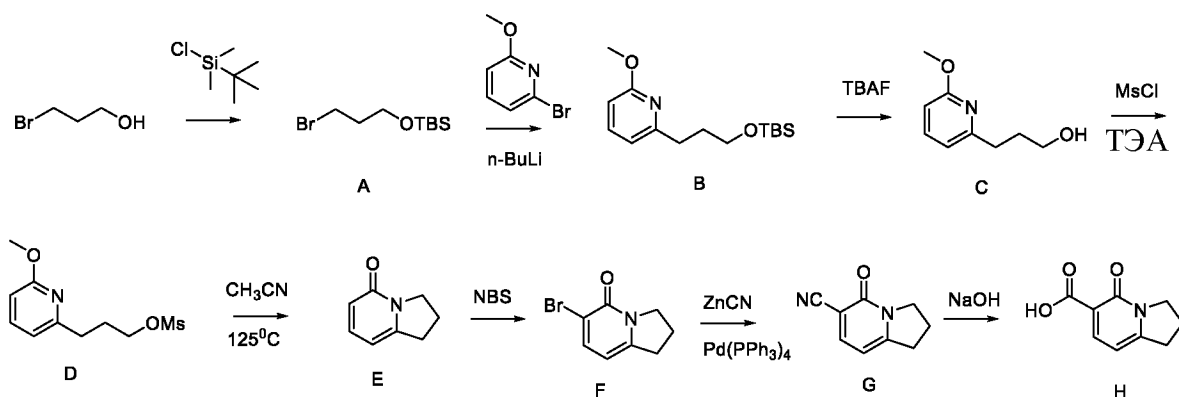
результате чего получали масло, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. МС (m/z): 219,0 [M+H]⁺.

(В) 4-оксо-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Этил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,16 г, 5,32 ммоль),
5 моногидрат гидроксида лития (894 мг, 21,28 ммоль), ТГФ (20 мл), MeOH (8 мл) и воду (8 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (доведение pH до 3,0 посредством 1 н. соляной кислоты), твердое вещество белого цвета выпадало в осадок, фильтровали, и твердое вещество сушили, в результате чего получали 828 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z):
10 191,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7

5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-6-карбоновая кислота



15 **(А) (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан**

3-Бромпропан-1-ол (4,0g, 28,78 ммоль), 1H-имидазол (3,92 г, 57,56 ммоль), ДХМ (150 мл) и TBSCl (4,55 г, 30,22 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор промывали водой, органическую фазу высушивали и
20 концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0-90 : 10, градиентное элюирование), в результате чего получали 6,5 г указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости.

(В) 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-6-метоксипиридин

2-Бром-6-метоксипиридин (4,83 г, 25,67 ммоль) и сухой ТГФ (100 мл) вносили в
25 реакционную колбу, и реакционный раствор охлаждали до -78°C, в атмосфере азота, добавляли по каплям 2,4 н. n-BuLi (11,77 мл, 28,24 ммоль), подвергали реакции в течение 30 минут, и затем медленно добавляли по каплям (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (6,5 г, 25,67 ммоль), непрерывно подвергали реакции при -78°C в

течение 1 часа, и затем нагревали до комнатной температуры, подвергали реакции в течение ночи, гасили добавлением воды, и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу высушивали и концентрировали, в результате чего получали масло желтого цвета. МС (m/z): 282,2 [M+H]⁺.

5 **(C) 3-(6-метоксипиридин-2-ил)пропан-1-ол**

Масло, полученное на вышеупомянутой стадии (B), растворяли в ТГФ (80 мл), добавляли раствор тригидрата TBAF (16,1 г, 51,34 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и к реакционному раствору добавляли этилацетат, промывали водой, органическую фазу высушивали и концентрировали, и остаток
10 очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 1,2 г указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости.

(D) 3-(6-метоксипиридин-2-ил)пропилметансульфонат

3-(6-Метоксипиридин-2-ил)пропан-1-ол (1,0 г, 5,98 ммоль), ТЭА (1,66 мл, 11,96
15 ммоль) и ДХМ (50 мл) вносили в реакционную колбу, и реакционный раствор охлаждали в бане со льдом, и затем добавляли по каплям MsCl (822 мг, 7,18 ммоль), подвергали реакции в течение получаса, промывали водой, и органическую фазу высушивали и концентрировали, в результате чего получали бесцветную жидкость. МС (m/z): 246,1 [M+H]⁺.

20 **(E) 2,3-дигидроиндолизин-5(1H)-он**

Неочищенный продукт 3-(6-метоксипиридин-2-ил)пропилметансульфонат, полученный на вышеупомянутой стадии (D), и ацетонитрил (25 мл) вносили в реакционную колбу, и реакционную смесь подвергали реакции при воздействии микроволнового излучения при 125°C в течение 15 минут, и затем концентрировали,
25 остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 400 мг указанного в заголовке продукта в виде масла светло-желтого цвета. МС (m/z): 136,1 [M+H]⁺.

(F) 6-бром-2,3-дигидроиндолизин-5(1H)-он

2,3-Дигидроиндолизин-5(1H)-он(300 мг, 2,22 ммоль), ДМФА (5,0 мл) и NBS (435 мг,
30 2,44 ммоль) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 120 мг указанного в заголовке продукта светло-желтого цвета. МС (m/z): 214,0, 216,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,12 (dt, J = 7,4, 1,2 Гц, 1H), 4,06 - 3,93 (m, 3H), 3,09 - 2,97 (m, 3H), 2,18 - 2,01 (m, 3H).

(G) 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-6-карбонитрил

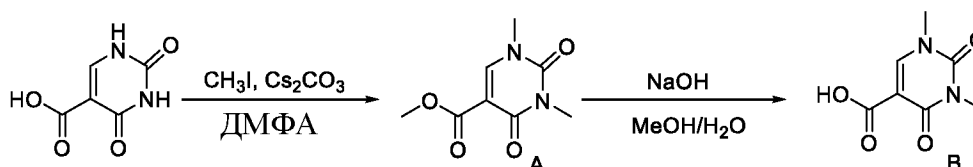
6-Бром-2,3-дигидроиндолизин-5(1H)-он (120 мг, 0,56 ммоль), цианид цинка (43 мг, 0,365 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (65 мг, 0,0561 ммоль) и ДМФА (5,0 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота и перемешивали в течение ночи, реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH = 100 : 0-0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 60 мг указанного в заголовке продукта белого цвета. МС (m/z): 161,1 [M+H]⁺.

(H) 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-6-карбоновая кислота

5-Оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-6-карбонитрил (60 мг, 0,375 ммоль) и 2 н. водный раствор гидроксида натрия (1,0 мл, 2,0 ммоль) вносили в реакционную колбу, смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры (доведение pH до 3 посредством 1 н. соляной кислоты) и фильтровали, в результате чего получали 60 мг указанного в заголовке продукта белого цвета. МС (m/z): 180,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8

1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



(A) метил-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

В реакционной колбе урацил-5-карбоновую кислоту (1 г, 6,4 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл), и Cs₂CO₃ (12,5 г, 38,4 ммоль) и последовательно вносили CH₃I (4,6 г, 32 ммоль), реакционный раствор подвергали реакции при 60°C в течение 16 часов. К раствору реакционной смеси добавляли воду, и реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Реагирующее вещество концентрировали, в результате чего получали 0,8 г твердого вещества цвета хаки. МС (m/z): 199 [M+H]⁺.

(B) 1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

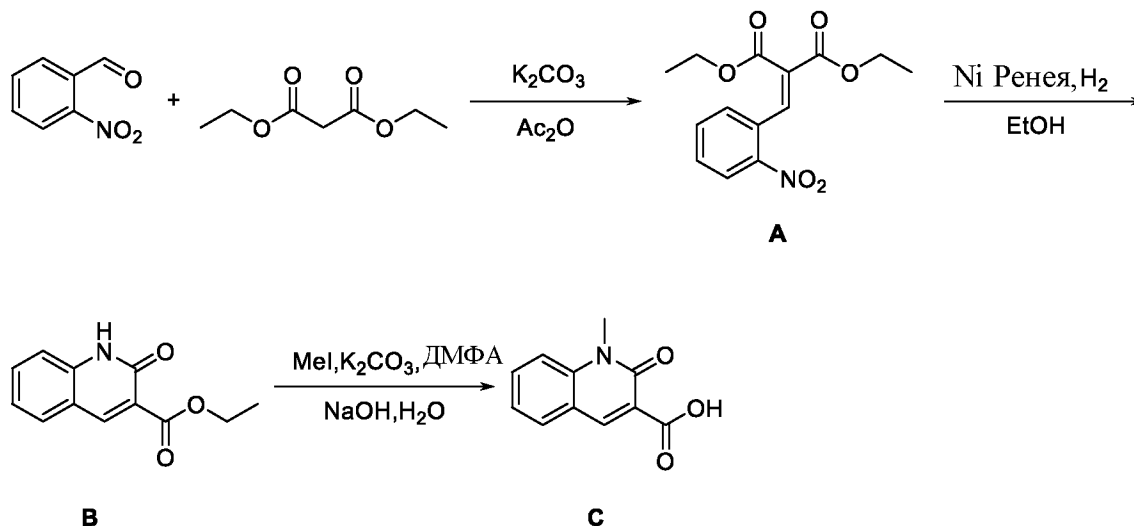
В реакционной колбе метил-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (500 мг, 2,5 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл) и добавляли воду (1,5 мл) и NaOH (200 мг, 5 ммоль), реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали на ротаторном испарителе с

удалением метанола и нейтрализовали с помощью 1 н. соляной кислоты до pH = 3, твердое вещество осаждали, фильтровали, сушили, в результате чего получали 300 мг твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 185 [M+H]⁺.

5

Промежуточное соединение 9

1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота



(А) диэтил-2-(2-нитробензилиден)малонат

В атмосфере азота последовательно вносили в реакционную колбу 2-
 10 нитробензолформальдегид (2,0 г, 13,2 ммоль), диэтилмалонат (2,0 мл, 13,2 ммоль),
 карбонат калия (2,74 г, 19,8 ммоль) и уксусный ангидрид (5 мл), и полученную смесь
 нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до
 комнатной температуры, и затем вливали в ледяную воду (100 мл), и экстрагировали
 этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом
 15 натрия (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили с помощью
 безводного сульфата натрия, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток
 очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир: этилацетат
 =100:0 - 0:100, градиентное элюирование), в результате чего получали 3,2 г указанного в
 заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 294,1
 20 [M+H]⁺.

(В) Этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

Диэтил-2-(2-нитробензилиден)малонат (3,2 г, 10,9 ммоль), этанол (50 мл) и Ni Ренея
 (1,0 г) последовательно вносили в реакционную колбу, после замены водорода
 водородным баллоном реакционный раствор перемешивали при нормальном давлении
 25 при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дихлорметан (30 мл) и метанол (30
 мл), и затем реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате

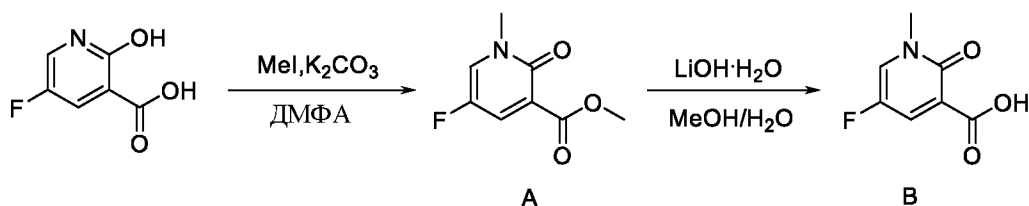
чего получали 2,87 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 218,1 [M+H]⁺.

(С) 1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота

Этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (500 мг, 2,3 ммоль), иодметан (430 мкл, 6,9 ммоль), карбонат калия (636 мг, 4,6 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли по каплям водный раствор гидроксида натрия (2 н., 4 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду (100 мл), и pH доводили до 4 с помощью концентрированной соляной кислоты. Реакционный раствор фильтровали, и твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали 350 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 204,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10

15 5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



(А) Метил-5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

В атмосфере азота 5-фтор-2-гидроксиникотиновую кислоту (720 мг, 4,6 ммоль), иодметан (860 мкл, 13,8 ммоль), карбонат калия (2,74 г, 19,8 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100:0 - 0:100, градиентное элюирование), в результате чего получали 750 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 186,1 [M+H]⁺.

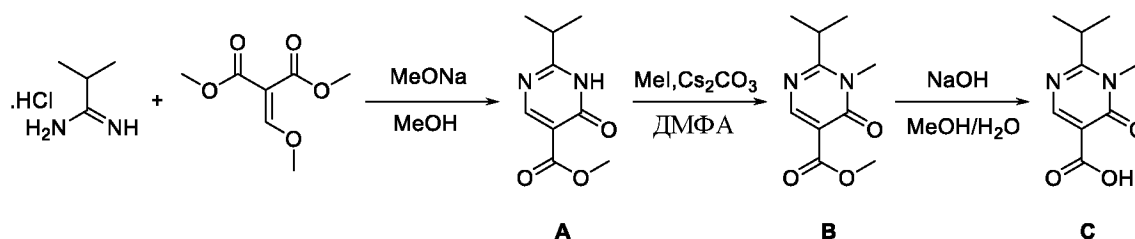
(В) 5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

Метил-5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (750 мг, 4,05 ммоль), моногидрат гидроксида лития (340 мг, 9,1 ммоль) и метанол/воду (15 мл /5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и затем добавляли воду (40 мл) (доведение pH до 4 с помощью водного раствора соляной

кислоты (2 н.)) и фильтровали. Твердое вещество сушили, в результате чего получали 600 мг указанного в заголовке продукта белого цвета. МС (m/z): 172,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11

5 2-изопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота



(A) Метил-2-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

В атмосфере азота изопропамидингидрохлорид (1,23 г, 10 ммоль), безводный метанол (20 мл) и метоксид натрия (504 мг, 10 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали в течение получаса, и затем последовательно вносили 2-(метоксиметилен)диметилмалонат (1,74 г, 10 ммоль) и метоксид натрия (504 мг, 10 ммоль) в бане со льдом, реакционный раствор нагревали медленно до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали после перемешивания образца с силикагелем, очищали его посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан : метанол = 100 : 0-90 : 10, градиентное элюирование), в результате чего получали 700 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 197,1 [M+H]⁺.

(B) Метил-2-изопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

В атмосфере азота метил-2-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (700 мг, 3,6 ммоль), иодметан (436 мкл, 7 ммоль), карбонат цезия (2,28 г, 7 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 250 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 211,1 [M+H]⁺.

(C) 2-изопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота

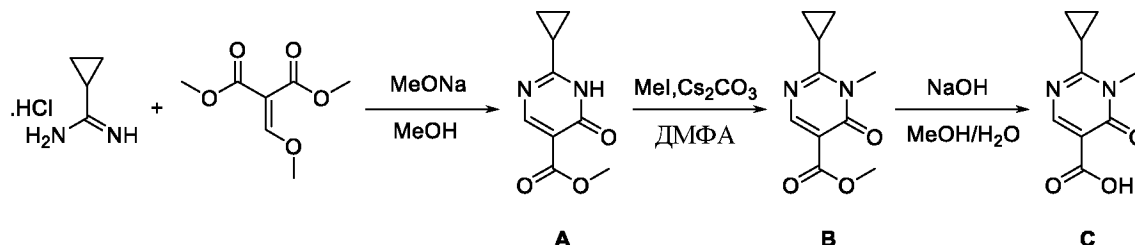
Метил-2-изопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (250 мг, 1,2 ммоль), гидроксид натрия (96 мг, 2 ммоль) и метанол/воду (10 мл/2 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Доводили pH до 4 с помощью 2 н. водного

раствора соляной кислоты, и реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 180 мг указанного в заголовке продукта белого цвета. МС (m/z): 197,1 [M+H]⁺.

5

Промежуточное соединение 12

2-циклопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота



(A) метил-2-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получали с циклопропамином гидрохлоридом и соответствующими реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 11(A). МС (m/z): 195,1 [M+H]⁺.

(B) Метил-2-циклопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

15 Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 11(B). МС (m/z): 209,1 [M+H]⁺.

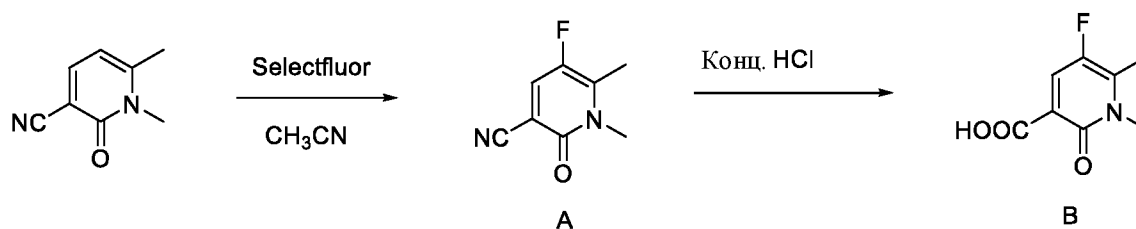
(C) 2-циклопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота

20 Метил-2-циклопропил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (750 мг, 3,6 ммоль), гидроксид натрия (288 мг, 7,2 ммоль) и метанол/воду (20 мл/4 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и затем добавляли воду (40 мл) (доведение pH до 4 с помощью водного раствора соляной кислоты (2 н.)) и фильтровали. Твердое вещество сушили, в результате чего получали 450 мг указанного в заголовке продукта желтого цвета. МС (m/z): 195,1 [M+H]⁺.

25

Промежуточное соединение 13

5-фтор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



(A) 5-фтор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил

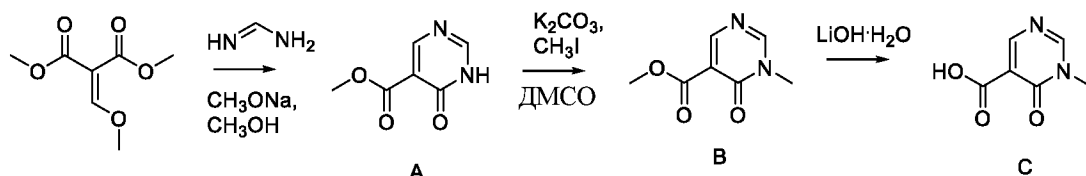
1,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (500 мг, 3,38 ммоль), реагент фтора Selectfluor (1,19 г, 3,38 ммоль) и ацетонитрил (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 133 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 166,7[M+H]⁺.

(В) 5-фтор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

5-Фтор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (133 г, 0,80 ммоль) и концентрировали соляную кислоту (2 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 3 часов. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 60 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 186,0[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14

1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота



(А) метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

2-(Метоксиметилен)диметилмалонат (0,87 г, 5,0 ммоль), формамидин (0,22 г, 5,0 ммоль), метоксид натрия (0,27 г, 5,0 ммоль) и безводный метанол (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в атмосфере азота в течение 7 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 0,51 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 155,1[M+H]⁺.

(В) метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

Метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (0,51 г, 3,31 ммоль), иодметан (0,94 г, 6,62 ммоль), карбонат калия (0,69 г, 4,97 ммоль) и ДМСО (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 50°C в

течение 1 часа. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 0,44 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 169,1[M+H]⁺.

5 (С) 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота

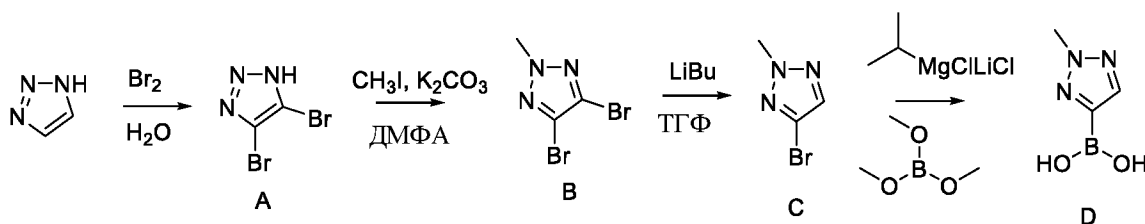
Метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (0,44 г, 2,61 ммоль), моногидрат гидроксида лития (0,22 г, 5,22 ммоль), метанол (10 мл) и воду (2 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор (доведение pH до 3-4) подвергали
10 экстракции этилацетатом, концентрировали, в результате чего получали грубый продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 0,37 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 155,1 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими
15 промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 14 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
15		169,1	16		169,1

Промежуточное соединение 17

(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновая кислота



20

(A) 4,5-дибром-1H-1,2,3-триазол

1H-1,2,3-триазол (10,0 г, 145 ммоль) и воду (150 мл) вносили в реакционную колбу, и реакционный раствор охлаждали в бане со льдом, и затем медленно добавляли по каплям жидкий бром (10 мл), после того, как добавление по каплям завершилось, реакционный
25 раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи,

реакционную смесь фильтровали, полученное твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали 18,9 г указанного в заголовке продукта.

(В) 4,5-дибром-2-метил-2H-1,2,3-триазол

4,5-Дибром-1H-1,2,3-триазол (18,9 г, 83,3 ммоль), K₂CO₃ (23,04 г, 166,7 ммоль) и ДМФА (150 мл) вносили в реакционную колбу, смесь охлаждали до минус 10°C и затем медленно добавляли по каплям иодметан (23,67 г, 166,7 ммоль), после того, как добавление по каплям завершилось, реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, добавляли 500 мл воды, экстрагировали этилацетатом три раза, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 9,2 г продукта 4,5-дибром-2-метил-2H-1,2,3-триазола в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,16 (s, 3H). И изомер 4,5-дибром-1-метил-1H-1,2,3-триазол 4,66 г. МС (m/z): 239,9, 241,9, 243,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,06 (s, 3H).

(С) 4-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол

4,5-Дибром-2-метил-2H-1,2,3-триазол (9,2 г, 38,19 ммоль) и ТГФ (150 мл) вносили в реакционную колбу, реакционный раствор охлаждали до минус 78°C, и затем медленно добавляли по каплям 2,5 н. Н-бутиллитий (19,0 мл, 45,83 ммоль), после того, как добавление по каплям завершилось, реакционный раствор непрерывно перемешивали в течение одного часа, гасили путем добавления 50 мл воды, и экстрагировали этилацетатом три раза, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 2,5 г указанного в заголовке жидкого продукта. МС (m/z): 162,0 ,164,0 [M+H]⁺.

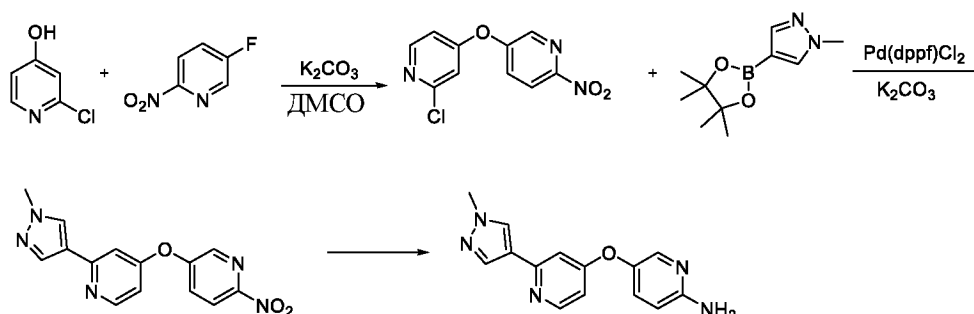
(D) (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновая кислота

4-Бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол (2,5 г, 15,43 ммоль) и ТГФ (50 мл) вносили в реакционную колбу, в атмосфере азота, добавляли по каплям 1,3 н. изопропилмагнийхлорида хлорида лития (14,2 мл, 18,52 ммоль), после того, как добавление по каплям завершилось, реакционный раствор непрерывно перемешивали в течение 2 часов, и затем реакционный раствор охлаждали до минус 20°C, добавляли триметилборат, непрерывно перемешивали в течение 1,5 часов, нагревали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали, в результате

чего получали 1,02 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 128,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18

5 5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(А) 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

2-хлор-4-гидроксилпиридин (12,9 г, 0,1 моль), 5-фтор-2-нитропиридин (14,2 г, 0,1 моль) и карбонат калия (27,6 г, 0,2 моль) растворяли в ДМСО (130 мл), и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и полученную смесь разбавляли водой (100 мл) и этилацетатом (200 мл). Отделяли органическую фазу, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы объединяли, концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1 : 1, элюирование), в результате чего получали 10,8 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 251,9 [M+H]⁺.

(В) 2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (10,8 г, 42,9 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (10,7 г, 52,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (3,14 г, 4,3 ммоль) и K₂CO₃ (11,9 г, 86,0 ммоль) растворяли в в смешанном растворе 1,4-диоксана (110 мл) и воды (11 мл), в атмосфере азота, смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100 и дихлорметан/метанол = 100 : 0 - 90 : 10, градиентное элюирование), в результате чего получали 8,2 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 298,0 [M+H]⁺.

(С) 5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (4,8 г, 16,1 ммоль) и палладиевый углерод (1,0 г) растворяли в метаноле (50 мл), в атмосфере

углерода, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реагирующее вещество фильтровали с удалением палладиевого углерода, и жидкость концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, 5 градиентное элюирование), в результате чего получали 3,6 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 268,0 [M+H]⁺.

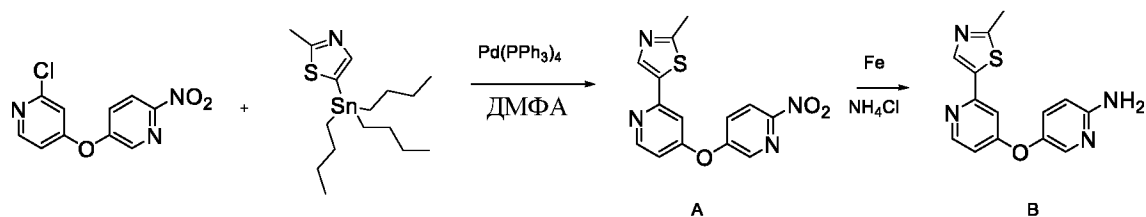
Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 18 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Проме- жущее соеди- нение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Проме- жущее соеди- нение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
19		267,1	20		281,1
21		297,1	22		285,0
23		282,1			

10

Промежуточное соединение 24

5-((2-(2-Метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(А) 2-метил-5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазол

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (200 мг, 0,79 ммоль), 2-метил-5-(трибутилстаннил)тиазол (339 мг, 0,87 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (46 мг, 0,04 ммоль) и ДМФА(5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 120 мг указанного в заголовке твердого вещества. МС (m/z): 315,1 [M+H]⁺.

(В) 5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

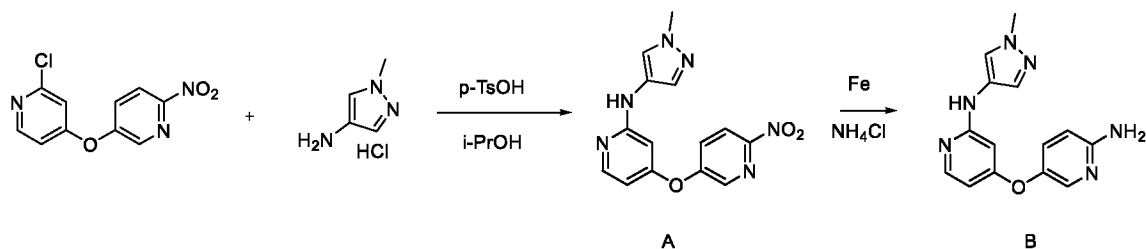
В атмосфере азота 2-метил-5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазол (120 мг, 0,38 ммоль), хлорид аммония (102 мг, 1,91 ммоль), железный порошок (85 мг, 1,52 ммоль), этанол (20 мл) и воду (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 90°C в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 88 мг указанного в заголовке твердого вещества. МС (m/z): 285,1 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Промежу- точное соедине- ние	Структурная формула	Промежу- точное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
25		54		271,0

Промежуточное соединение 26

4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



(A) *N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин

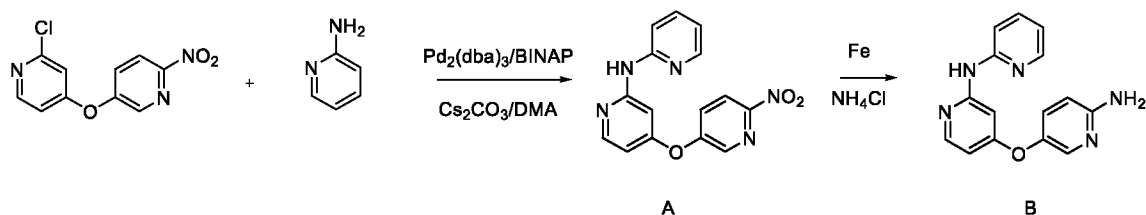
В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (150 мг, 0,6 ммоль), соль 1-метил-1*H*-пиразол-4-амингидрохлорида (96 мг, 0,72 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (103 мг, 0,6 ммоль) и изопропиловый спирт (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 150°C в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 90 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 313,1 [M+H]⁺.

(B) 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(B). МС (m/z): 283,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 27

4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-*N*-(пиридин-2-ил)пиридин-2-амин



(A) 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-*N*-(пиридин-2-ил)пиридин-2-амин

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (300 мг, 1,2 ммоль), 2-аминопиридин (123 мг, 1,3 ммоль), BINAP (150 мг, 0,24 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69 мг, 0,12 ммоль), карбонат цезия (782 мг, 2,4 ммоль) и DMA (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 145°C при воздействии микроволнового излучения в течение 10 минут. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате

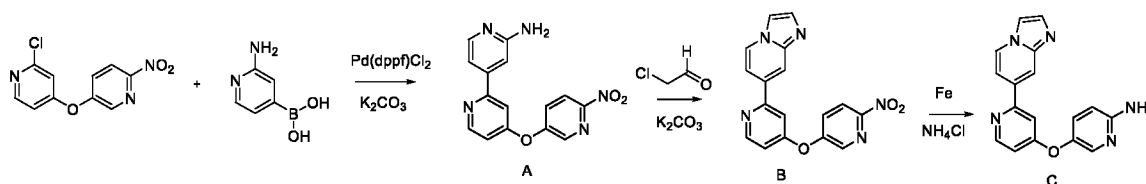
чего получали 210 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 310,1 [M+H]⁺.

(В) 4-(((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(пиридин-2-ил)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 280,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 28

5-((2-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(А) 4-(((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,4'-бипиридин]-2'-амин

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (300 мг, 1,2 ммоль), (2-аминопиридин-4-ил)бороновую кислоту (197 мг, 1,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (98 мг, 0,12 ммоль), 2М раствора карбоната калия (1,5 мл) и 1,4-диоксан (6 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 187 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 310,1 [M+H]⁺.

(В) 7-(4-(((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин

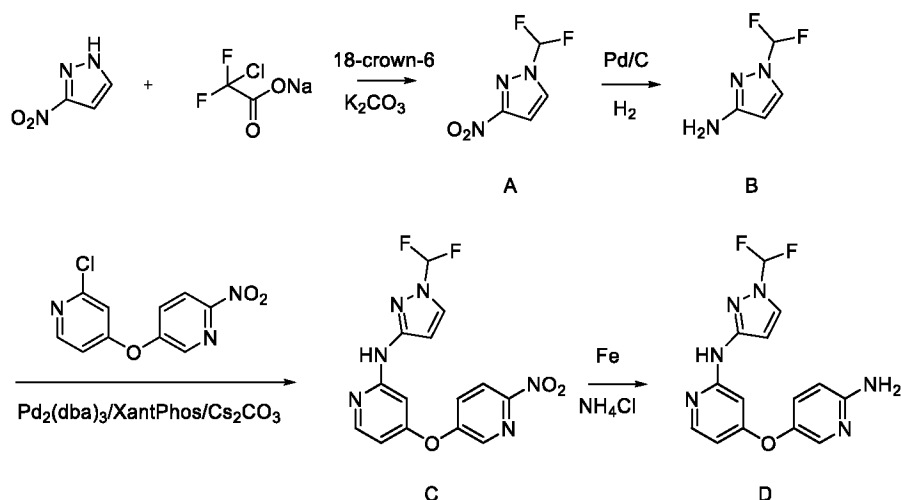
В атмосфере азота 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,4'-бипиридин]-2'-амин (187 мг, 0,61 ммоль), 40% водный раствор хлорацетальдегида (1 мл), карбонат калия (84 мг, 0,61 ммоль) и этанол (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 130 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 334,0 [M+H]⁺.

(С) 5-((2-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 304,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29

4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-*N*-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиридин-2-амин



(A) 1-(дифторметил)-3-нитро-1*H*-пиразол

В атмосфере азота 3-нитро-1*H*-пиразол (5 г, 44,2 ммоль), 2-хлор-2,2-натрий дифторацетат (8,1 г, 53,0 ммоль), карбонат калия (9,2 г, 66,3 ммоль), 18-crown-6 (2,3 г, 8,8 ммоль) и ацетонитрил (20 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали, остаток растворяли путем добавления воды (200 мл), и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), органические слои объединяли и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 5 г указанного в заголовке продукта в виде желтого масла. МС (m/z): 164,1 [M+H]⁺.

(B) 1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-3-амин

1-(Дифторметил)-3-нитро-1*H*-пиразол (5 г, 30,7 ммоль), Pd/C(500 мг) и метанол (15 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции в атмосфере углерода при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали 4 г неочищенного продукта в виде желтого масла. МС (m/z): 134,0 [M+H]⁺.

(C) *N*-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-3-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (500 мг, 2,59 ммоль), 1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-3-амин (345 мг, 1,3 ммоль), XantPhos(231 мг, 0,40

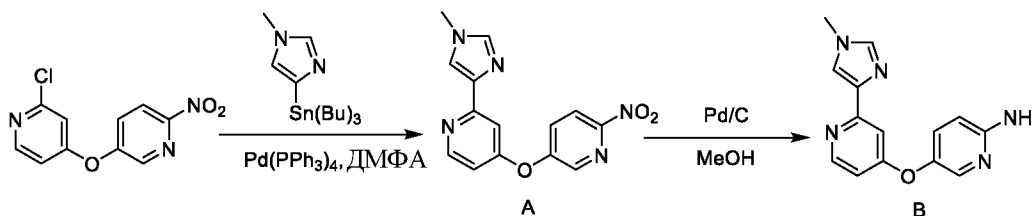
ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 мг, 0,20 ммоль), карбонат цезия (1,3 г, 3,88 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, 5 градиентное элюирование), в результате чего получали 600 мг указанного в заголовке твердого вещества. МС (m/z): 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(D) 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(B). МС (m/z): 319,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 30

5-((2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(A) 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

2-Хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (300 мг, 1,19 ммоль), 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (663 мг, 1,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (137 мг, 0,119 ммоль) и ДМФА (5,0 мл) вносили в реакционную колбу, в атмосфере азота, смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 часов, после охлаждения реакционный раствор 20 очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 220 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 298,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(B) 5-((2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

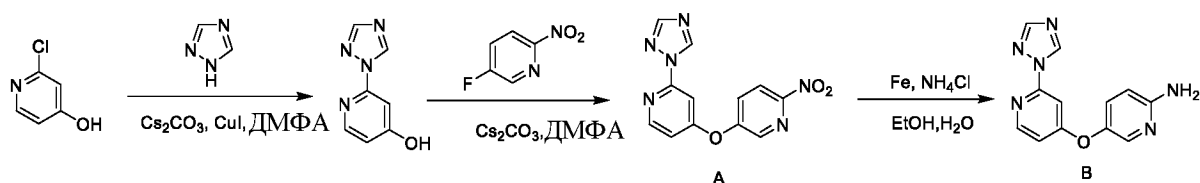
2-(1-Метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (220 мг, 0,74 25 ммоль), Pd/C (30 мг) и метанол (15,0 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали под давлением водорода в течение ночи, и фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате чего получали 152 мг указанного в заголовке продукта в виде желтого масла. МС (m/z): 268,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими 30 промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 30 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
31		268,1

Промежуточное соединение 32

5-((2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



5 (А) 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин

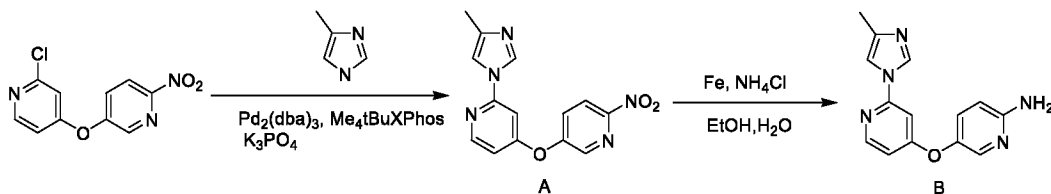
2-Хлорпиридин-4-ол (500 мг, 3,86 ммоль), 1H-1,2,4-триазол (400 мг, 5,79 ммоль), Cs₂CO₃ (4,71 мг, 14,48 ммоль), CuI (73 мг, 0,386 ммоль) и ДМФА (20,0 мл) добавляли в запечатанную пробирку, и в атмосфере азота смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 2 дней, после охлаждения добавляли 5-фтор-2-нитропиридин (1,1 г, 7,72 ммоль), реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи, и фильтровали, 10 фильтрат очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0-0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 396 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 285,1 [M+H]⁺.

(В) 5-((2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

15 Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 255,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 33

20 5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(А) 2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

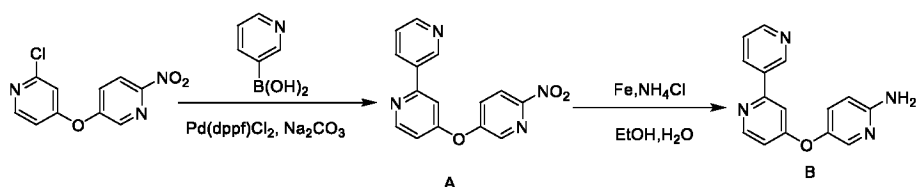
2-Хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (500 мг, 2,0 ммоль), 4-метил-1*H*-имидазол (490 мг, 5,97 ммоль), Pd₂(dba)₃ (36,5 мг, 0,04 ммоль), Me₄tBuXPhos (38 мг, 0,08 ммоль), K₃PO₄ (845 мг, 3,98 ммоль), диоксан (4,0 мл) и толуол (20,0 мл) добавляли в запечатанную пробирку, и в атмосфере азота смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи, реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 280 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 298,1 [M+H]⁺.

(В) 5-((2-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 268,1[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 34

5-([2,3'-бипиридин]-4-илокси)пиридин-2-амин



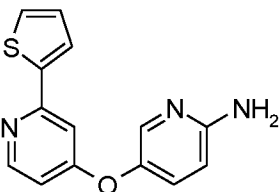
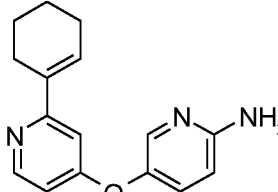
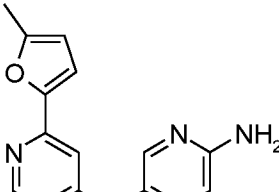
(А) 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-2,3'-бипиридин

2-Хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (500 мг, 0,2 ммоль), пиридин-3-илбороновую кислоту (367 мг, 0,3 ммоль), Na₂CO₃ (640 мг, 6,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (163 мг, 0,02 ммоль), диоксан (25,0 мл) и воду (3,0 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи, после охлаждения реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 441 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 295,0 [M+H]⁺.

(В) 5-([2,3'-бипиридин]-4-илокси)пиридин-2-амин

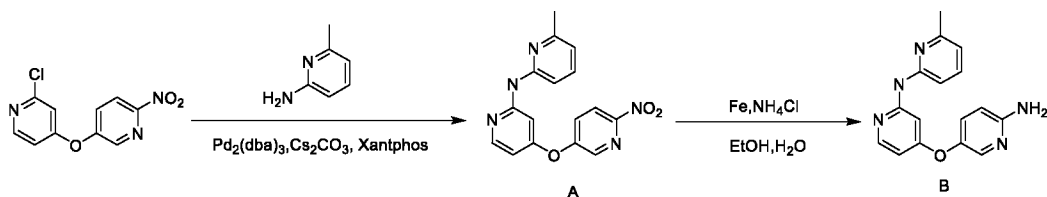
Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 265,1 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 34 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
55		270,0	56		268,1
57		268,1			

Промежуточное соединение 35

4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пиридин-2-амин



5 (А) 6-метил-N-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиридин-2-амин

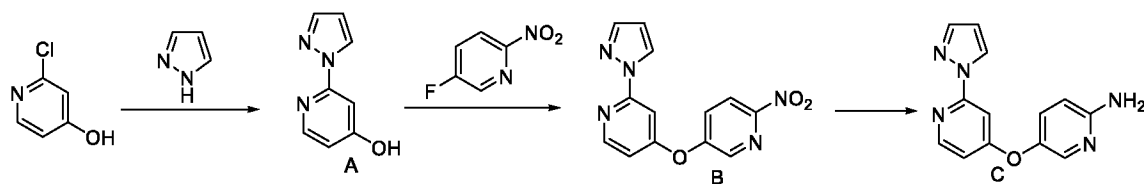
2-Хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (500 мг, 2,0 ммоль), 6-метилпиридин-2-амин (432 мг, 4,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (183 мг, 0,2 ммоль), Xantphos (231 мг, 0,4 ммоль), Cs₂CO₃ (1,63 г, 5,0 ммоль) и диоксан (50,0 мл) добавляли в запечатанную пробирку, и в атмосфере азота, смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 часов, 10 реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 550 мг продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 324,1 [M+H]⁺.

(В) 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пиридин-2-амин

15 Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 294,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 36

5-((2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(A) 2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ол

2-Хлор-4-гидроксипиридин (500 мг, 3,9 ммоль), пиразол (527 мг, 7,8 ммоль), Cs₂CO₃ (2,5 г, 7,8 ммоль), CuI (76 мг, 0,4 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в запечатанную пробирку, и полученную смесь подвергали реакции при 130°C в течение 12 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0-50 : 50, градиентное элюирование), в результате чего получали 300 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 162 [M+H]⁺.

(B) 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин

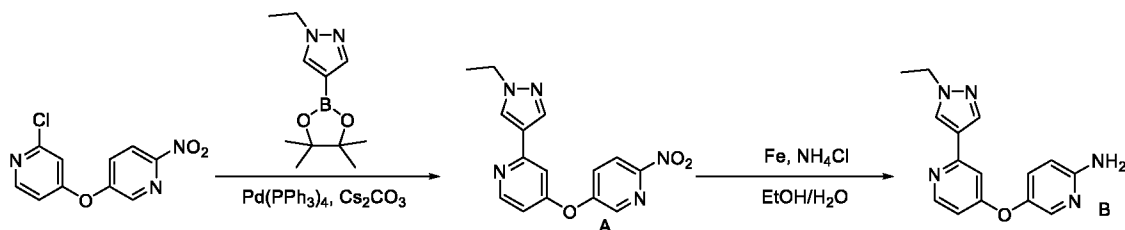
2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ол (250 мг, 1,6 ммоль), 5-фтор-2-нитропиридин (220 мг, 1,6 ммоль), K₂CO₃ (321 мг, 2,4 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение 12 часов. К раствору реакционной смеси добавляли воду, и реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Реагирующее вещество концентрировали, в результате чего получали 250 мг твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 284 [M+H]⁺.

(C) 5-((2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(B). МС (m/z): 254 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 37

5-((2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



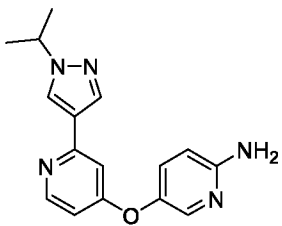
(A) 2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (300 мг, 1,2 ммоль), 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (398 мг, 1,8 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (138 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (779 мг, 2,4 ммоль), диоксан (8 мл) и воду (2 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 50 : 50, градиентное элюирование), в результате чего получали 300 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 312 [M+H]⁺.

(В) 5-((2-(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

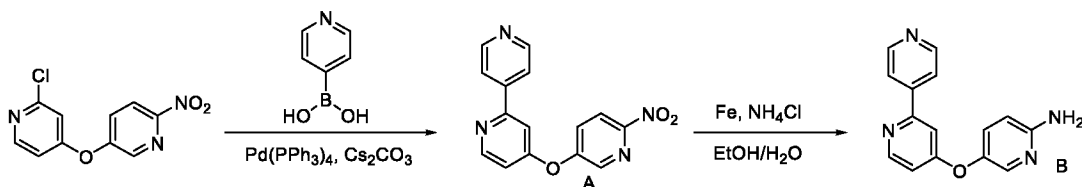
Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 282 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 37 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
38		296

Промежуточное соединение 39

5-([2,4'-бипиридин]-4-илокси)пиридин-2-амин



(А) 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-2,4'-бипиридин

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (300 мг, 1,2 ммоль), 4-пиридин бороновую кислоту (220 мг, 1,8 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (138 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (779 мг, 2,4 ммоль), диоксан (8 мл) и воду (2 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение 3 часов.

Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной

флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 300 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 295 [M+H]⁺.

(В) 5-([2,4'-бипиридин]-4-илокси)пиридин-2-амин

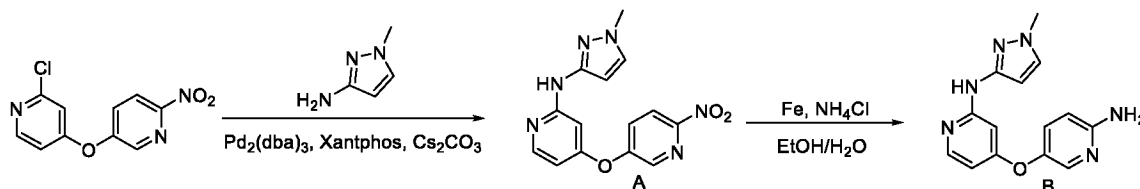
- 5 Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(В). МС (m/z): 265 [M+H]⁺.

10 Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 39 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
40		282	41		264

Промежуточное соединение 42

4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-амин



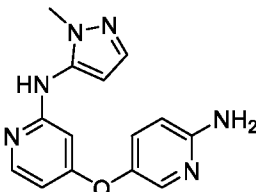
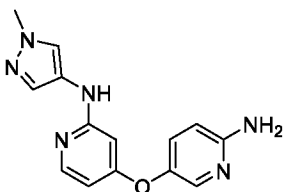
- 15 **(А) N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин**

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (400 мг, 1,6 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-3-амин (309 мг, 3,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (145 мг, 0,16 ммоль), Xantphos(184 мг, 0,32 ммоль), Cs₂CO₃ (779 мг, 2,4 ммоль) и диоксан (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 200 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 313 [M+H]⁺.

(В) 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-амин

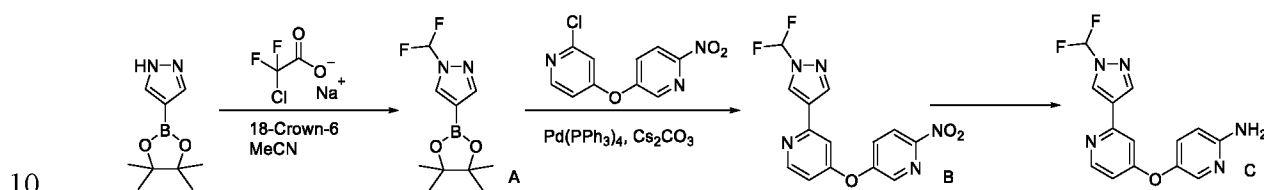
Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(B). МС (m/z): 283 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 42 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
43		283	44		283

Промежуточное соединение 45

5-((2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(A) 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1 г, 5,1 ммоль), 2-хлор-2,2-натрий дифторацетат (0,94 г, 6,2 ммоль), 18-crown-6 (0,27 г, 1,02 ммоль) и ацетонитрил (20 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 85°C в течение 20 часов. К раствору реакционной смеси добавляли воду, и реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Реагирующее вещество концентрировали, в результате чего получали 900 мг неочищенного продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии. МС (m/z): 245 [M+H]⁺.

(B) 2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 37(A). МС (m/z): 334 [M+H]⁺.

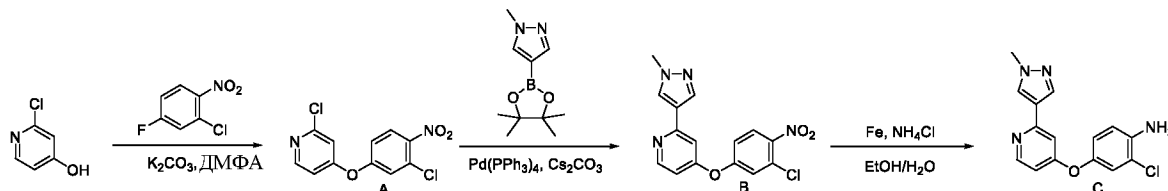
(C) 5-((2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 24(B). МС (m/z): 304 [M+H]⁺.

5

Промежуточное соединение 46

2-хлор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин



(A) 2-хлор-4-(3-хлор-4-нитрофенокси)пиридин

2-Хлор-4-гидроксипиридин (294 мг, 2,28 ммоль), 2-хлор-4-фтор-1-нитробензол (400
10 мг, 2,28 ммоль), K₂CO₃(473 мг, 3,42 ммоль) и ДМФА(8 мл) последовательно вносили в
реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение 4 часов.
К раствору реакционной смеси добавляли воду, и реакционный раствор подвергали
экстракции этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором и сушили с
помощью безводного сульфата натрия. Реагирующее вещество концентрировали, в
15 результате чего получали 500 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого
вещества желтого цвета. МС (m/z): 285 [M+H]⁺.

(B) 4-(3-хлор-4-нитрофенокси)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными
соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного
20 соединения 37(A). МС (m/z): 331 [M+H]⁺.

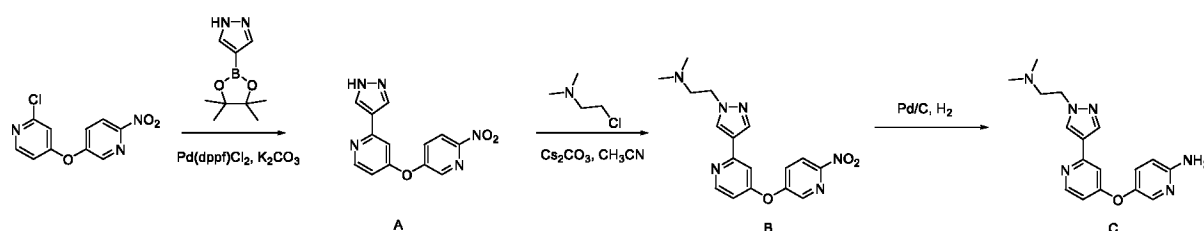
(C) 2-хлор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными
соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного
соединения 24(B). МС (m/z): 301 [M+H]⁺.

25

Промежуточное соединение 47

5-((2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(A) 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин

2-Хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (1,0 г, 4,0 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,55 г, 8,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,29 г, 0,4 ммоль) и K₂CO₃ (0,83 г, 6,0 ммоль) растворяли в в смешанном растворе 1,4-диоксана (16 мл) и воды (4 мл), и в атмосфере азота смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол = 100 : 0-90:10, градиентное элюирование), в результате чего получали 0,57 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 284,1 [M+H]⁺.

(B) N,N-диметил-2-(4-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин

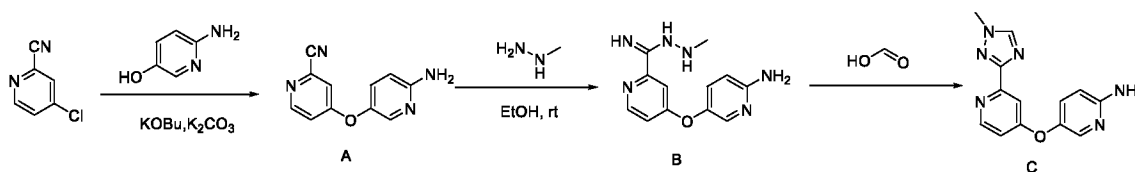
4-((6-Нитропиридин-3-ил)окси)-2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин (100 мг, 0,35 ммоль), 2-хлор-N,N-диметилэтил-1-амин (72 мг, 0,70 ммоль) и карбонат цезия (170 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реагирующее вещество концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 88 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 355,1 [M+H]⁺.

(C) 5-((2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

N,N-диметил-2-(4-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (88 мг, 0,25 ммоль) и палладиевый углерод (10 мг) растворяли в метаноле (10 мл), и полученную смесь перемешивали в водороде при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционный раствор фильтровали с удалением палладиевого углерода, и жидкость концентрировали, в результате чего получали 67 мг неочищенного продукта указанного в заголовке соединения. МС (m/z): 325,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48

5-((2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(A) 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)пиколинитрил

4-Хлорпиридинкарбонитрил (1,38 г, 10,0 ммоль), 6-аминопиридин-3-ол (1,1 г, 10,0 ммоль), т-бутоксид калия (1,12 г, 10,0 ммоль) и карбонат калия (1,38 г, 10,0 ммоль)

растворяли в ДМСО(20 мл), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Реакционный раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 1,12 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z):213,0[M+H]⁺.

(В) 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N'-метилпиколинимидогидразид

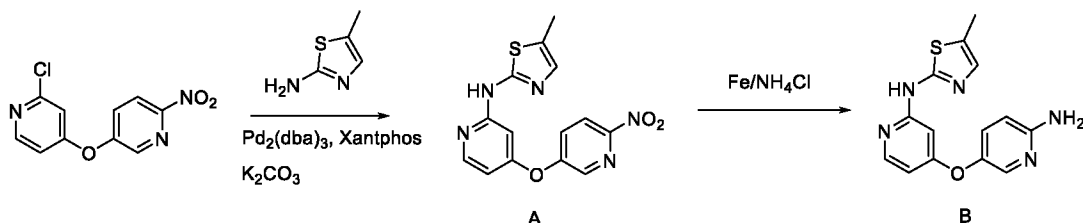
4-((6-Аминопиридин-3-ил)окси)пиколинонитрил (1,12 г, 5,28 ммоль) и метилгидразин (1,21 г, 26,4 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 430 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z):259,1[M+H]⁺.

(С) 5-((2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

4-((6-Аминопиридин-3-ил)окси)-N'-метилпиколинимидогидразид (258 мг, 1,0 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл), и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 88 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z):269,1[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 49

N-(4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-5-метилтиазол-2-амин



(А) 5-метил-N-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазол-2-амин

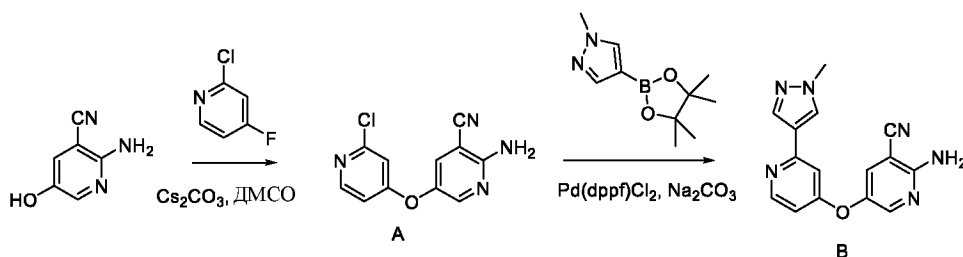
2-Хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (300 мг, 1,20 ммоль), 5-метилтиазол-2-амин (200 мг, 1,80 ммоль), Pd₂(dba)₃(100 мг, 0,12 ммоль), Xantphos(60 мг, 0,12 ммоль) и карбонат калия (331 мг, 2,40 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл), и полученную смесь перемешивали и подвергали реакции при 90°C в течение 6 часов. Реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали

Указанное в заголовке соединение получали с 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фторпиридин-2-амином и соответствующими реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 18(B). МС (m/z):286,0[M+H]⁺.

5

Промежуточное соединение 52

2-амино-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)никотинитрил



(A) 2-амино-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)никотинитрил

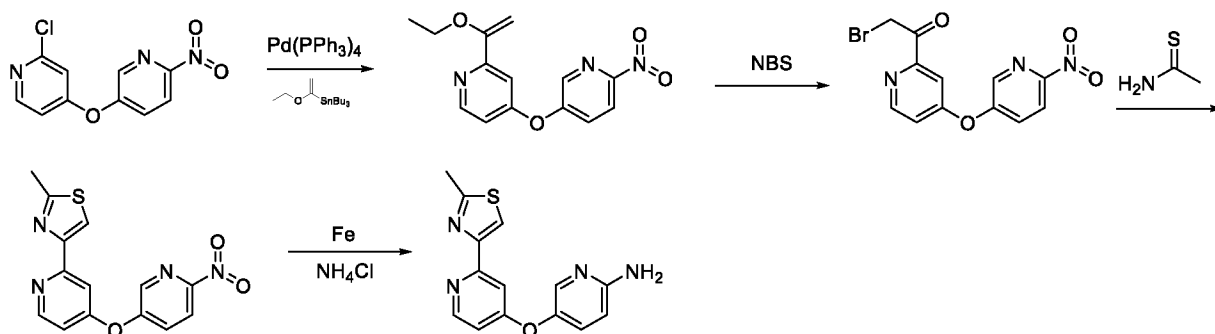
Указанное в заголовке соединение получали с 6-амино-5-цианопиридин-3-олом и соответствующими реагентами в соответствии со способами получения промежуточного соединения 50(A). МС (m/z):247,1[M+H]⁺.

(B) 2-амино-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)никотинитрил

2-Амино-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)никотинитрил (150 мг, 0,61 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (253 мг, 1,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (43 мг, 0,06 ммоль) и карбонат натрия (95 мг, 0,92 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (1 мл), и полученную смесь подвергали реакции в атмосфере азота при 80°C в течение 5 часов. Реагирующее вещество концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 93 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z):293,0[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 53

5-((2-(2-метилтиазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин



(A) 2-(1-этоксивинил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

В атмосфере азота 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (252 мг, 1,0 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнан (722 мг, 2,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 мг, 0,05 ммоль) растворяли в 10 мл ДМФА, и реакционный раствор нагревали при 100°C в течение 15 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 20 мл

5 воды и 50 мл этилацетата. Реакционный раствор подвергали экстракции и концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (162 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 288,0[M+H]⁺.

10 **(B) 2-бром-1-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)этан-1-он**

В реакционной колбе 2-(1-этоксивинил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (162 мг, 0,564 ммоль) и NBS (100 мг, 0,564 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофурана (10 мл) и воды (1 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, и затем

15 неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (136 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 338,0[M+H]⁺.

(C) 2-метил-4-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазол

20 В реакционной колбе 2-бром-1-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)этан-1-он (136 мг, 0,402 ммоль) и тиацетамид (151 мг, 2,01 ммоль) растворяли в 5 мл этанола, и реакционный раствор нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, и затем неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол =100 : 0 - 0 : 100,

25 градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (98 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 315,0[M+H]⁺.

(D) 5-((2-(2-метилтиазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения промежуточного

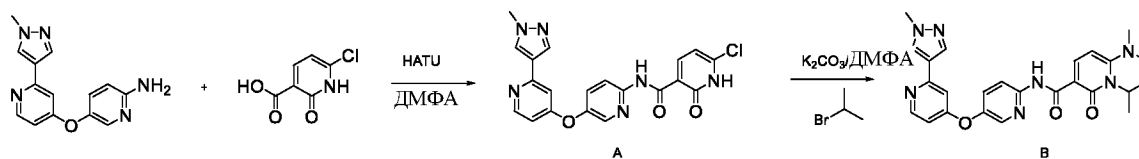
30 соединения 24(B). МС (m/z): 285,0[M+H]⁺.

Пример 2

Получение соединения 1-135

Соединение 1

6-(диметиламино)-1-изопропил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



(А) 6-хлор-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

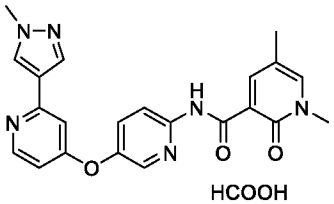
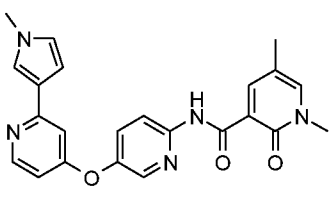
В атмосфере азота 5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (500 мг, 1,87 ммоль), 6-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (487 мг, 2,81 ммоль), HATU (1,07 г, 2,81 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и затем добавляли ТЭА (0,76 мл, 5,61 ммоль), смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 320 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 423,1 [M+H]⁺.

(В) 6-(диметиламино)-1-изопропил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота 6-хлор-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (70 мг, 0,17 ммоль), 2-бромпропан (41 мг, 0,33 ммоль), карбонат калия (69 мг, 0,50 ммоль) и ДМФА (3 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и с использованием пластины п-ТСХ (дихлорметан/метанол = 15:1), в результате чего получали 12 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 474,2 [M+H]⁺.

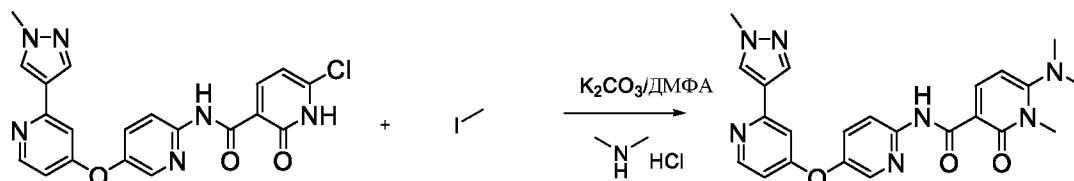
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,09 (s, 6H), 1,44 (d, J = 6,2 Гц, 6H).

Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 1 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
118		417,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,37 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
124		416,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 5,6, 2,2 Гц, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Соединение 2

6-(диметиламино)-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



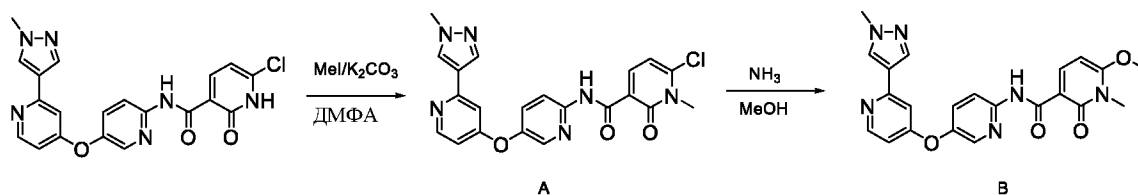
В атмосфере азота 6-хлор-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,24 ммоль), иодметан (30 мкл, 0,47 ммоль), карбонат калия (100 мг, 0,72 ммоль) и ДМФА (4 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение ночи. И затем добавляли диметиламингидрохлорид (38 мг, 0,47 ммоль), и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи, реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и с использованием пластины п-ТСХ (дихлорметан/метанол = 15:1), в результате чего получали 16 мг указанного в

заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 446,2[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 7,4, 4,3 Гц, 2H), 8,29 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,95 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,87 (s, 6H).

Соединение 3

6-метокси-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



(A) 6-хлор-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота 6-хлор-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (320 мг, 0,76 ммоль), иодметан (71 мкл, 1,14 ммоль), карбонат калия (540 мг, 1,42 ммоль) и ДМФА (5 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 130 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 437,1 [M+H]⁺.

(B) 6-метокси-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

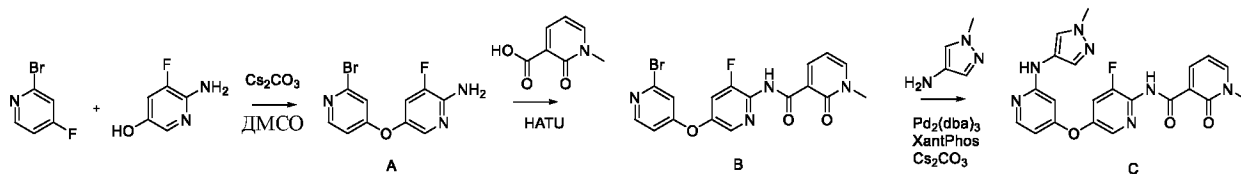
В атмосфере азота 6-хлор-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (30 мг, 0,07 ммоль) и 7М раствора аммиачного метанола (3 мл) вносили в реакционную колбу, пробирку запечатывали и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение 2 ч. И затем реакционный раствор концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и с использованием пластины п-ТСХ (дихлорметан/метанол = 15 : 1), в результате чего получали 3 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 433,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 8,29-8,20 (m, 2H), 7,95 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

5

Соединение 4

N-(3-фтор-5-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



10 (А) 5-((2-бромпиридин-4-ил)окси)-3-фторпиридин-2-амин

В атмосфере азота 6-амино-5-фторпиридин-3-ол (1,28 г, 10 ммоль), 2-бром-4-фторпиридин (1,76 г, 10 ммоль), карбонат цезия (4,9 г, 15 ммоль) и ДМСО (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли к воде (100 мл) при перемешивании, и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), органические слои объединяли и концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 2,7 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 285,9 [M+H]⁺.

20 (В) *N*-(5-((2-бромпиридин-4-ил)окси)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

5-((2-Бромпиридин-4-ил)окси)-3-фторпиридин-2-амин (200 мг, 0,70 ммоль), 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (118 мг, 0,77 ммоль), HATU (322 мг, 0,85 ммоль), ТЭА (148 мкл, 1,05 ммоль) и ДМФА (6 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 45°C в течение ночи. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 133 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 419,0 [M+H]⁺.

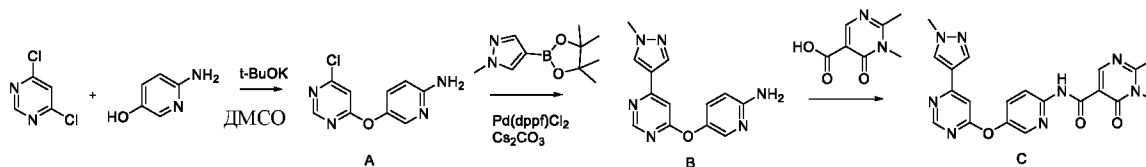
30 (С) *N*-(3-фтор-5-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота *N*-(5-((2-бромпиридин-4-ил)окси)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (133 мг, 0,32 ммоль), 1-метил-1*H*-пиразол-4-амин (37 мг, 0,38 ммоль), XantPhos (37 мг, 0,064 ммоль), Pd₂(dba)₃ (29 мг, 0,032 ммоль), карбонат цезия (261 мг, 0,8 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и с использованием пластины п-ТСХ (дихлорметан/метанол/муравьиная кислота = 10:1:0,1), в результате чего получали 15 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 436,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,21 (dd, J = 6,5, 2,1 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,05 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,66-6,58 (m, 1H), 6,39 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,12 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

Соединение 5

1,2-диметил-*N*-(5-((6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



20 (А) 5-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

В атмосфере азота 4,6-дихлорпиримидин (530 мг, 3,56 ммоль), 6-аминопиридин-3-ол (390 мг, 3,56 ммоль), т-бутоксид калия (800 мг, 7,12 ммоль) и ДМСО (18 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанное в заголовке твердое вещество 494 мг. МС (m/z): 233,0 [M+H]⁺.

(В) 5-((6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

В атмосфере азота 5-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (300 мг, 1,35 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (336 мг, 1,62 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (110 мг, 0,135 ммоль), карбонат цезия (660 мг, 2,03 ммоль), воду (2 мл) и 1,4-диоксан (8 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 -

0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 160 мг указанного в заголовке твердого вещества. МС (m/z): 269,1 [M+H]⁺.

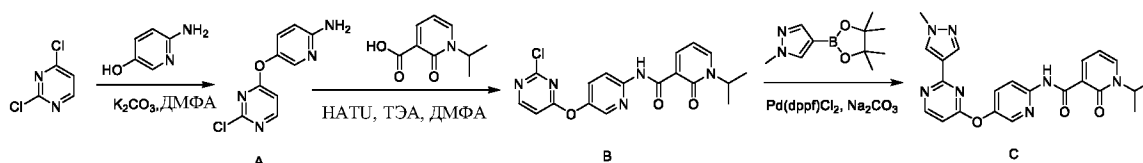
(С) 1,2-диметил-N-(5-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

5 Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 1(А). МС (m/z): 419,1 [M+H]⁺.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38-8,27 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Гц, 1H),
10 3,91 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Соединение 6

1-изопропил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



(А) 5-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

2,4-Дихлорпиримидин (1,49 г, 10,0 ммоль), 6-аминопиридин-3-ол (1,1 г, 10,0 ммоль), K₂CO₃ (3,45 г, 25,0 ммоль) и ДМФА (15,0 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 часов, после
20 охлаждения реакционный раствор фильтровали, и фильтрат очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH = 100 : 0-0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 1,3 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 223,0, 225,0 [M+H]⁺.

(В) N-(5-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 1(А). МС (m/z): 386,0, 388,0 [M+H]⁺.

(С) 1-изопропил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

30 N-(5-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (65 мг, 0,311 ммоль), Na₂CO₃ (83 мг, 0,78 ммоль),

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (22 мг, 0,026 ммоль), диоксан (25,0 мл) и воду (3,0 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи, после охлаждения реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0-0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего

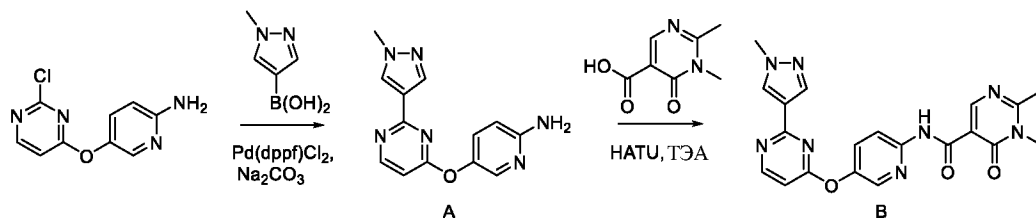
5 получали 40 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 432,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,70-8,56 (m, 1H), 8,55-8,44 (m, 1H), 8,44 - 8,31 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-7,72 (m, 2H), 7,00-6,82 (m, 1H), 6,79-6,56 (m, 1H), 5,35-5,11 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,37 (d, J = 5,3 Гц, 6H).

10

Соединение 7

1,2-диметил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



15 **(А) 5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амин**

5-((2-Хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1,9 г, 8,56 ммоль), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (1,18 г, 9,41 ммоль), Na₂CO₃ (2,72 г, 25,68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,05 г, 1,284 ммоль), диоксан (25,0 мл) и воду (3,0 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4

20 часов, после охлаждения реакционный раствор концентрировали, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 1,72 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 269,1 [M+H]⁺.

(В) 1,2-диметил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

25

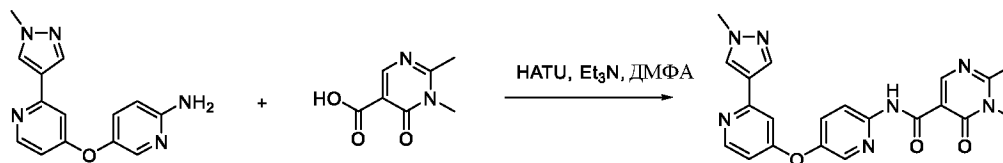
Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 1(А). МС (m/z): 419,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,40-

30 8,31 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,89-7,76 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,90 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Соединение 8

1,2-диметил-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

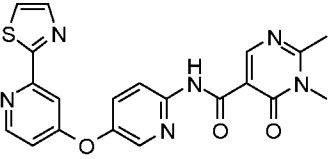


5 5-((2-(1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (158 мг, 0,59 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 0,59 ммоль), HATU (224 мг, 0,59 ммоль), триэтиламин (178 мг, 1,77 ммоль) и ДМФА(5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 40°C и подвергали реакции в течение 15 часов. Реакционный раствор очищали посредством
10 колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 22 мг продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (*m/z*): 418,1[*M*+*H*]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Гц,
15 1H), 7,23 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J* = 5,5, 2,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

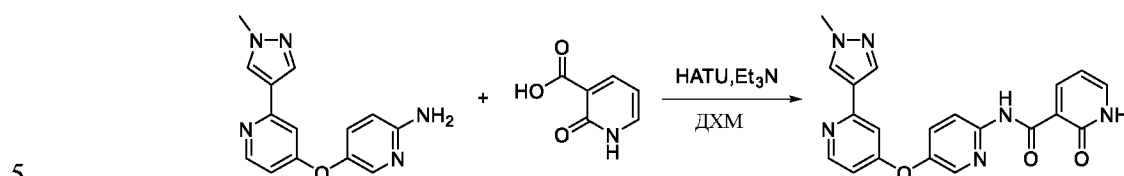
Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 8 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ НЯМР
116		420,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,4-7,071 (m, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
119		421,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,43 - 8,29 (m, 2H), 7,91 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,51 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Соединение 9

N-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

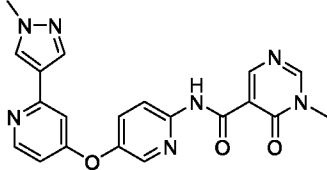
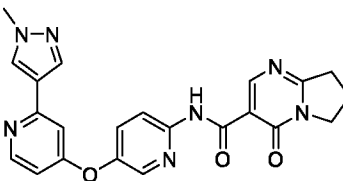
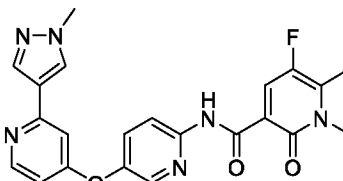
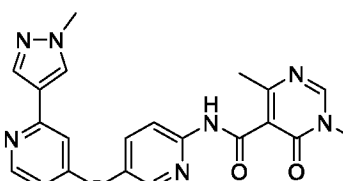
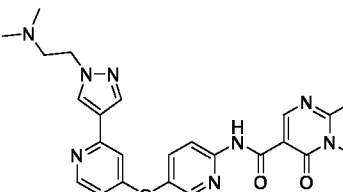


В атмосфере азота 5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (100 мг, 0,37 ммоль), 2-гидроксиникотиновую кислоту (78 мг, 0,56 ммоль), HATU (213 мг, 0,56 ммоль), дихлорметан (20 мл) и ТЭА (155 мкл, 1,1 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли воду (5 мл), и затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и с использованием пластины п-ТСХ, в результате чего получали 45 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 389,2 [M+H]⁺.

15 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 7,2, 2,2 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 6,2, 2,2 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 7,1, 6,3 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

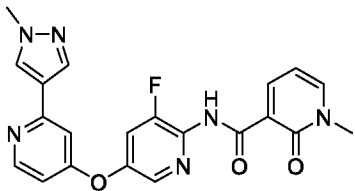
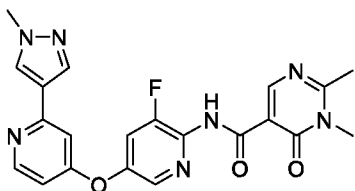
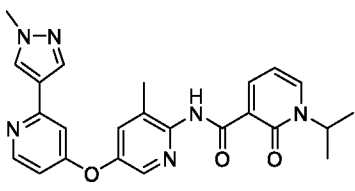
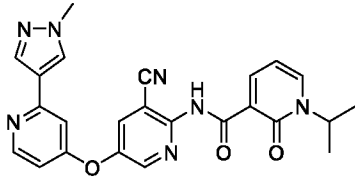
Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 9 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

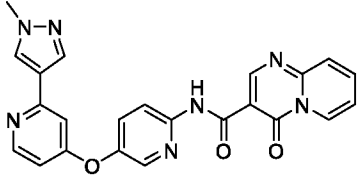
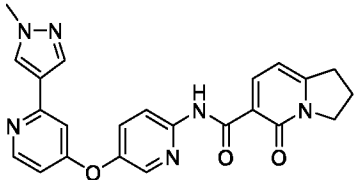
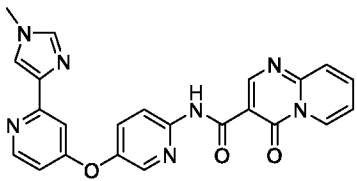
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
------------	---------------------	--------------------------	-------------------

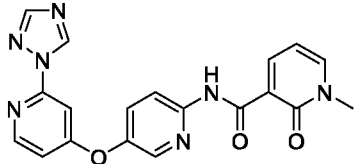
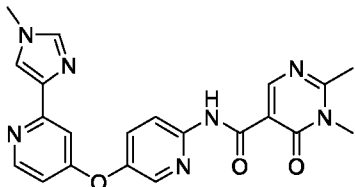
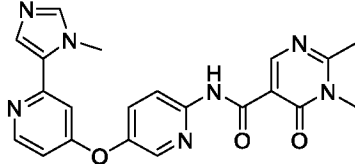
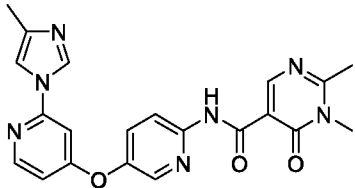
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
10		404,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,81 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,42 - 8,18 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,73 - 6,71 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).
11		430,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,43 - 8,17 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,16 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,33 - 2,11 (m, 2H).
12		435,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 8,45 (dd, J = 9,0, 4,0 Гц, 2H), 8,37 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,54 (d, J = 2,9 Гц, 3H).
13		418,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,36 - 8,21 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 5,6, 2,1 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
14		475,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 - 8,26 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,65 - 2,61 (m, 5H), 2,13 (s, 6H).

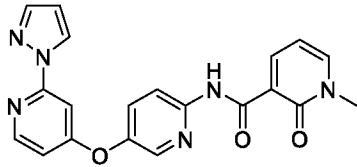
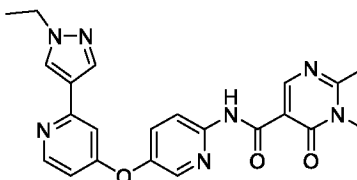
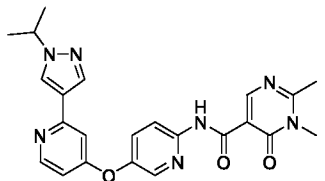
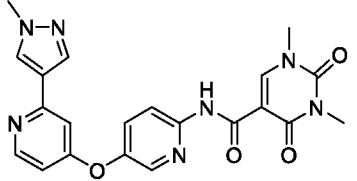
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
15		432,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,71 (s, 1H), 8,61 - 8,43 (m, 3H), 8,38 - 8,34 (m, 2H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 - 6,64 (m, 1H), 5,26 - 5,10 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Гц, 6H).
16		450,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,88 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
17		430,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,27 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 3H), 6,75 - 6,56 (m, 2H), 5,24 - 5,19 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
18		460,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,38 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,42 (dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 6,7, 1,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,19 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,67 - 6,55 (m, 2H), 5,30 - 5,20 (m, 1H), 3,84 (d, J = 16,8 Гц, 6H), 1,33 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

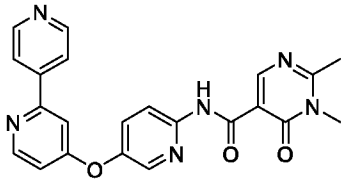
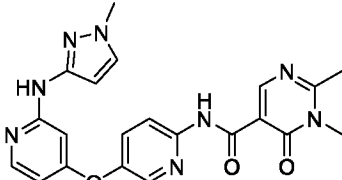
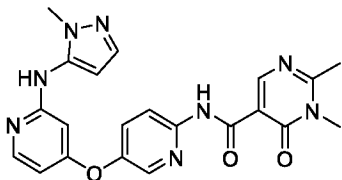
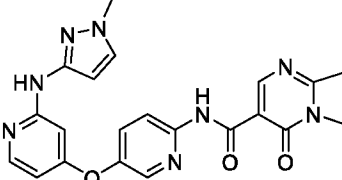
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
19		444,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 5,3, 1,7 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
20		448,2	¹ H ЯМР (400 МГц, смесь CD ₃ OD и CDCl ₃) δ 8,56 - 8,45 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 6,7, 2,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
21		421,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,19 (dd, J = 6,5, 2,1 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

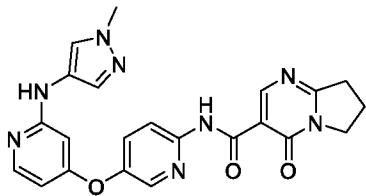
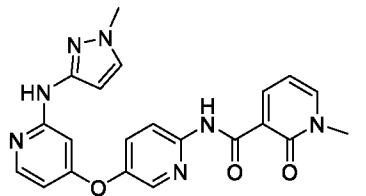
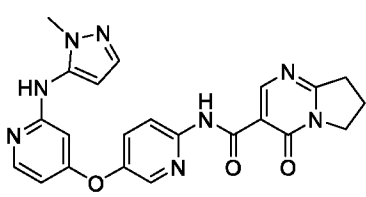
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
22		421,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,18 (dd, J = 6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 10,5, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).
23		436,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 10,4, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,81 (dd, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
24		445,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,08 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Гц, 6H).
25		456,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,42 - 8,39 (m, 2H), 8,28 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 6,70 - 6,66 (m, 1H), 5,31 - 5,16 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

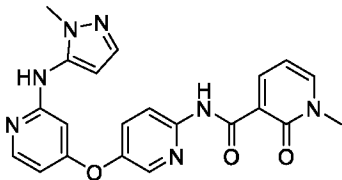
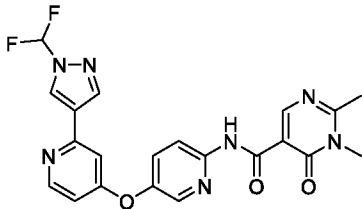
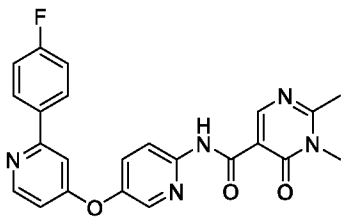
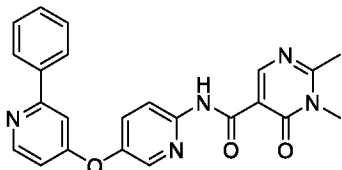
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
26		440,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,66 (s, 1H), 9,25 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,44-8,34 (m, 2H), 8,30 - 8,21 (m, 3H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,23 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H).
27		429,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,56 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,16 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,21 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 2H).
28		440,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,69 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,26 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
29		390,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,67 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 7,4, 2,2 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 6,5, 2,2 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 6,68 - 6,54 (m, 1H), 3,62 (s, 3H).
30		418,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44 - 8,26 (m, 3H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,90-6,75 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
31		418,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,40-8,26 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,86-6,75 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
32		418,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 - 8,26 (m, 4H), 7,80 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
37		389,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,67 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,37 - 8,35 (m, 2H), 8,18 (dd, J = 6,5, 2,2 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 6,62 - 6,59 (m, 1H), 6,55 - 6,53 (m, 1H), 3,62 (s, 3H).
38		432,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,31 - 8,29 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 12 Гц, 8 Гц, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,36 (t, J = 12 Гц, 3H).
39		446,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 2H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,48 (dd, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).
40		434,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 8,33 - 8,28 (m, J = 2H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,73 - 6,71 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

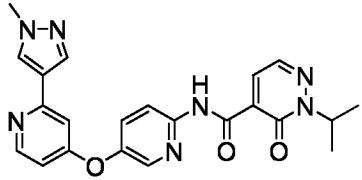
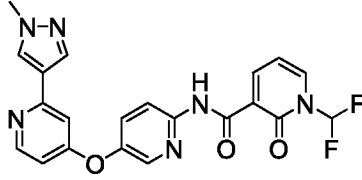
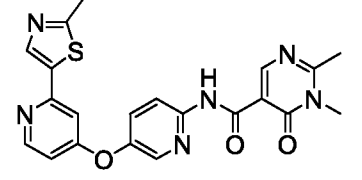
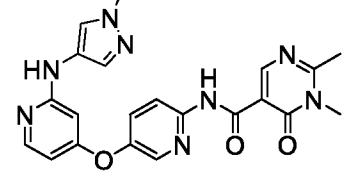
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
41		415,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,67 - 8,66 (m, 2H), 8,61 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 2H), 8,03- 8,02 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
42		433,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).
43		433,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 6,7, 3,3 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,46 (dd, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,19 - 6,18 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
44		445,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,79 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,37 - 8,35 (m, 1H), 8,32 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,10 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,18 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 2H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
45		445,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,34 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,05 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,18 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,21 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H).
46		418,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,64 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J = 6,5, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,64 - 6,61 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).
47		445,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,79 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,48 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,22 - 6,20 (m, 2H), 4,17 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,21 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H).

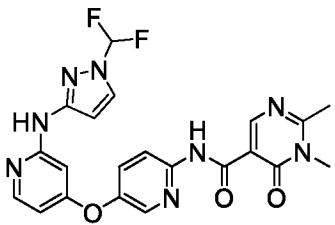
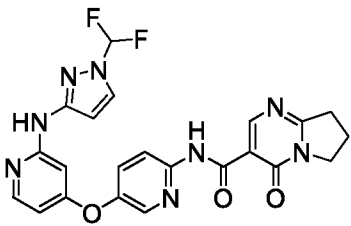
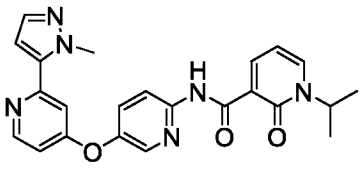
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
48		418,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J = 6,5, 2,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,64 - 6,61 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,21 - 6,20 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).
49		454,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 8,34 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 0,25H), 7,83 (s, 0,5H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,69 (s, 0,25H), 7,48 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).
50		432,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39-8,35 (m, 2H), 8,14 - 8,10 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).
51		414,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

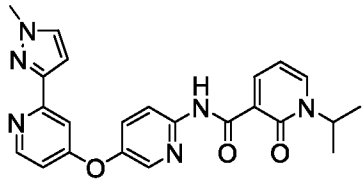
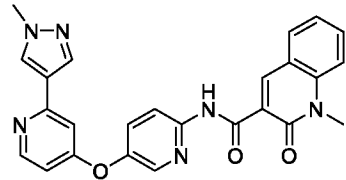
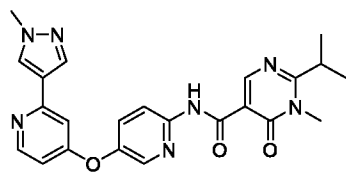
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
52		417,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,23 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 5,7, 2,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
53		447,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 5,5, 2,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).
54		451,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
55		417,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,66 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,3, 2,2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 2,9, 0,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,95 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 7,3, 6,5 Гц, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

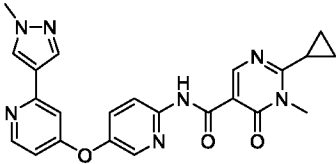
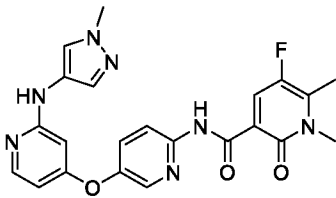
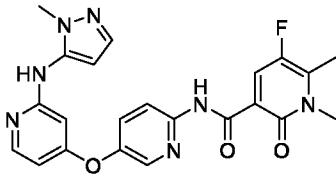
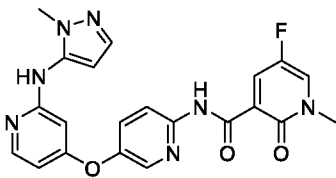
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
56		432,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
57		465,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,9, 1H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,29 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 5,25-5,06 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
58		401,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 8,31 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).
59		432,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,38-8,34 (m, 2H), 8,33-8,26 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,78-6,62 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,1 Гц, 6H).

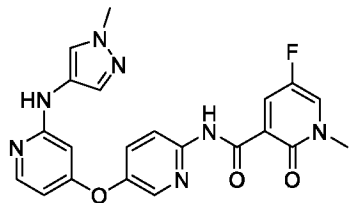
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
60		432,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,3-5,24 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Гц, 6H).
61		439,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,33-8,28 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 0,25H), 7,77 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,53 (s, 0,25H), 7,39 (dd, J = 7,4, 5,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).
62		435,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).
63		433,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
64		454,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,89 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,44-8,33 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,5, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 6,7, 4,5 Гц, 3H), 6,96 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).
65		430,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,18-8,08 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,73-7,57 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).
66		454,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,37 (dd, J = 6,9, 6,3 Гц, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).
67		418,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J = 6,5, 2,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,70-6,56 (m, 1H), 6,34 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
68		469,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 59,3 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).
69		481,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,78 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 59,3 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 2H).
70		431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 6,7, 2,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,31-5,10 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

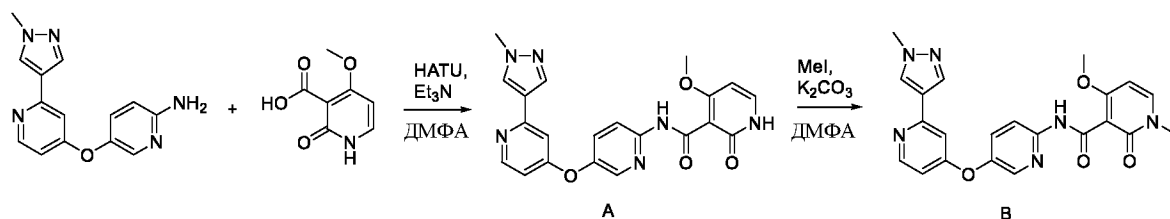
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
71		431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,71 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,44 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 6,7, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,2, 0,5 Гц, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
72		453,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,68 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,44 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,99 (s, J = 4,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
73		446,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
74		444,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 1,25 - 1,20 (m, 4H).
75		450,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 - 8,33 (m, 2H), 8,29 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,34 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).
76		450,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 2H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,48 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,26 - 6,17 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).
77		436,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,48 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,29 - 6,12 (m, 2H), 3,62 (s, J = 1,4 Гц, 3H), 3,62 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
78		436,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,34 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

Соединение 79

4-метокси-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид



5

(А) 4-метокси-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид

В атмосфере азота 5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (100 мг, 0,37 ммоль), 2-гидроксил-4-метоксиникотиновую кислоту (76 мг, 0,45 ммоль), HATU (213 мг, 0,56 ммоль), ДМФА (5 мл) и ТЭА (155 мкл, 1,1 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 80 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 419,2 [M+H]⁺.

15

(В) 4-метокси-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид

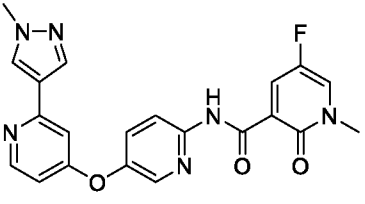
В атмосфере азота 4-метокси-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид (80 мг, 0,2 ммоль), иодметан (74 мг, 0,52 ммоль), карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при

20

комнатной температуре в течение 1 часа и полностью подвергали реакции. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и с использованием пластины п-ТСХ, в результате чего получали 60 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 433,2 [M+H]⁺.

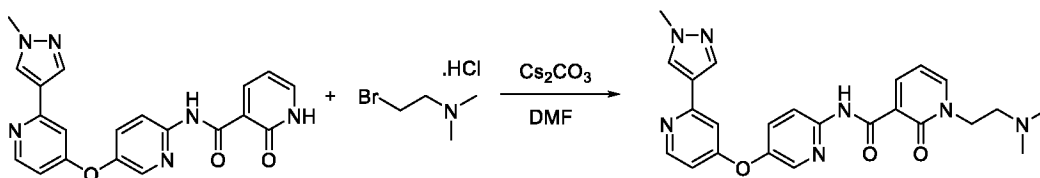
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 79 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
80		421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,67 (s, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 8,46 (dd, J = 8,1, 3,5 Гц, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 2H), 8,33 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

Соединение 81

1-(2-(диметиламино)этил)-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

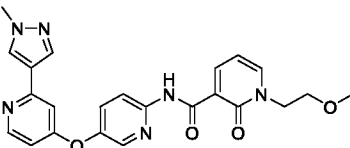
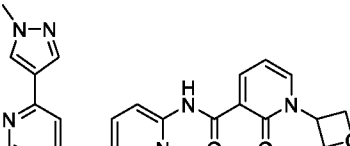


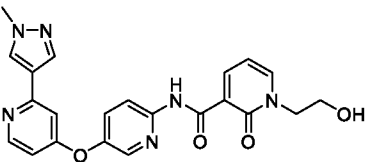
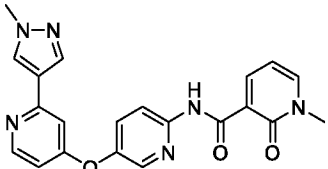
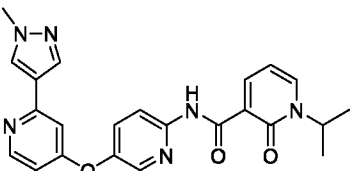
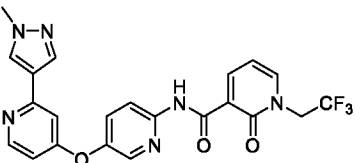
В атмосфере азота N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (80 мг, 0,21 ммоль), соль 2-бром-N,N-диметилэтил-1-амин гидрохлорида (144 мг, 0,63 ммоль), карбонат цезия (267 мг, 0,82 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем очищали посредством колоночной флэш-

хроматографии (вода (0,5% аммиак): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 50 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 460,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,4, 2,2 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H),
5 8,38 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 6,5, 2,2 Гц, 1H),
7,98 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7,
2,4 Гц, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,59 (t, J = 6,1 Гц, 2H),
2,20 (s, 6H).

Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными
10 соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 81 в
подходящих условиях, известных ССДОТ.

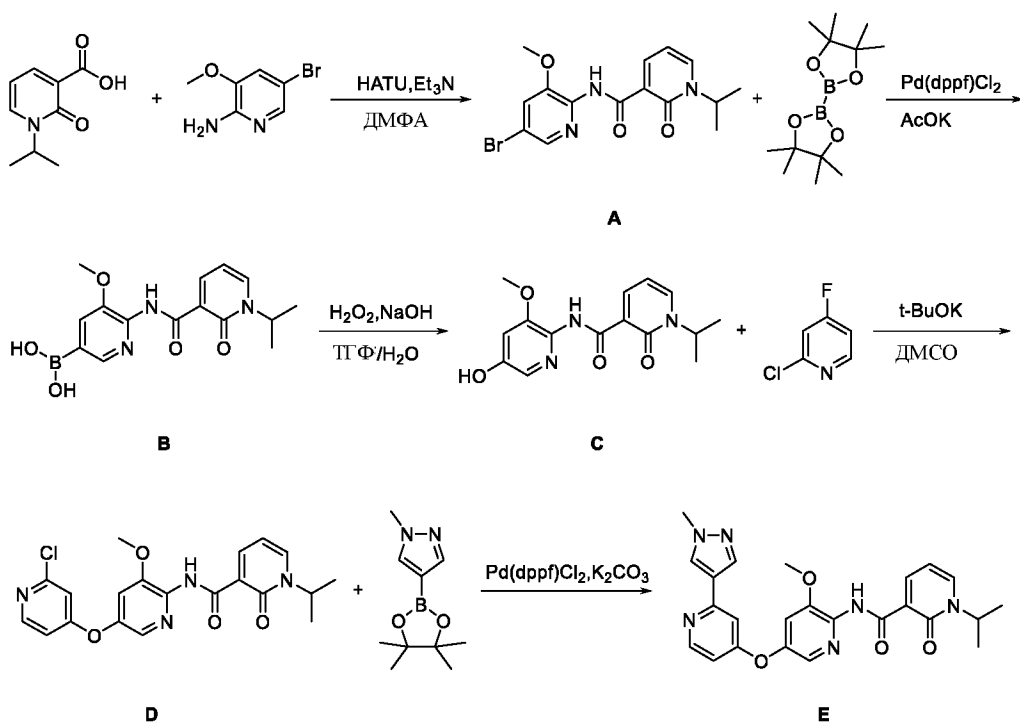
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ HЯМР
82		447,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,61 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 7,4, 2,2 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 6,5, 2,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,67 - 6,60 (m, 1H), 4,29 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H).
83		445,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 7,4, 2,0 Гц, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 2H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 6,7, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 2H), 5,68 - 5,54 (m, 1H), 4,94 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,84 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
84		433,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 7,4, 2,2 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,5, 2,2 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 5,15 - 4,86 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,2 Гц, 2H).
85		403,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,4, 2,2 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 6,5, 2,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).
86		431,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,56 - 8,13 (m, 6H), 7,96 (s, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,69 - 6,66 (m, 2H), 5,23 - 5,18 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).
87		471,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 2H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,79 - 6,65 (m, 2H), 5,08 (q, J = 8,9 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
88		429,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,51 - 8,48 (m, 1H), 8,42 - 8,30 (m, 2H), 8,30 - 8,18 (m, 2H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,74 - 6,55 (m, 2H), 6,15 - 5,85 (m, 1H), 5,19 - 5,14 (m, 2H), 4,72 - 4,68 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).
89		443,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,60 (s, 1H), 8,48 - 8,45 (m, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 2H), 8,31 - 8,23 (m, 2H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 6,65 - 6,61 (m, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 1,81 - 1,77 (m, 2H).
90		471,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,57 - 8,54 (m, 1H), 8,43 - 8,16 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).
91		417,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 3H), 8,27 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,71 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Соединение 92

1-изопропил-N-(3-метокси-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



(А) N-(5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 79(А). МС (m/z): 366,0 [M+H]⁺.

(В) (6-(1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида)-5-метоксипиридин-3-ил)бороновая кислота

В атмосфере азота N-(5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (360 мг, 1,0 ммоль), пинаколборат (508 мг, 2 ммоль), ацетат калия (294 мг, 3 ммоль), диоксан (10 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 330 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 332,1 [M+H]⁺.

(С) N-(5-(4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)фенокси)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота (6-(1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида)-5-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (330 мг, 1,0 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и 1 н. водного раствора гидроксида

натрия (2 мл) и 30% пероксида водорода (567 мг, 5 ммоль) последовательно вносили по каплям, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. После доведение pH до 4 посредством 1 н. водного раствора соляной кислоты, добавляли по каплям насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (1 мл), и
5 реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 240 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 304,1 [M+H]⁺.

(D) N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота N-(5-гидрокси-3-метоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (240 мг, 0,8 ммоль), 2-хлор-4-фторпиридин (126 мг, 0,96 ммоль), т-бутоксид калия (135 мг, 1,2 ммоль) и ДМСО (6 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6
15 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (40 мл), перемешивали в течение получаса, и затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали 180 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 415,1 [M+H]⁺.

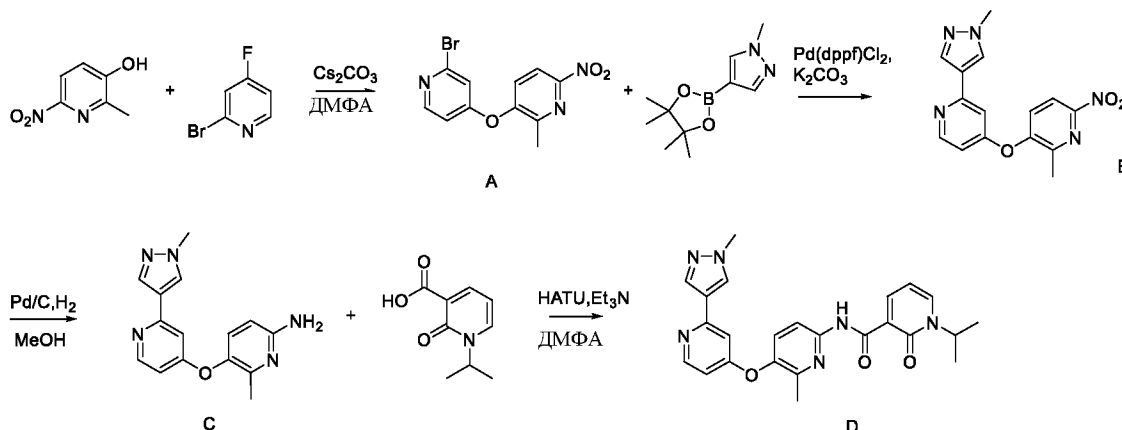
(E) 1-изопропил-N-(3-метокси-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (90 мг, 0,22 ммоль), 1-метил-4-пиразолпинаколборат (69 мг, 0,33 ммоль), карбонат калия (59 мг, 0,43 ммоль), диоксан/воду (10 мл / 2 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 0,02 ммоль) последовательно вносили в
25 реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 70 мг указанного в заголовке
30 продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 461,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 7,2, 1,9 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 6,7, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 6,70 - 6,59 (m, 1H), 5,35 - 5,18 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Соединение 93

1-изопропил-*N*-(6-метил-5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5 (А) 3-((2-бромпиридин-4-ил)окси)-2-метил-6-нитропиридин

В атмосфере азота 2-метил-6-нитропиридин-3-ол (616 мг, 4 ммоль), 2-бром-4-фторпиридин (739 мг, 4,2 ммоль), карбонат цезия (1,95 г, 6 ммоль) и ДМФА (15 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (80 мл), перемешивали в течение получаса, и затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали 460 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 310,0 [M+H]⁺.

(В) 2-метил-3-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридин

15 Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 92(Е). МС (m/z): 312,1 [M+H]⁺.

(С) 6-метил-5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

2-Метил-3-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридин (250 мг, 0,8 ммоль), метанол (20 мл) и палладиевый углерод (100 мг) последовательно вносили в реакционную колбу, после замены водорода водородным баллоном, реакционный раствор перемешивали при нормальном давлении при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 180 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 282,1 [M+H]⁺.

(D) 1-изопропил-*N*-(6-метил-5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

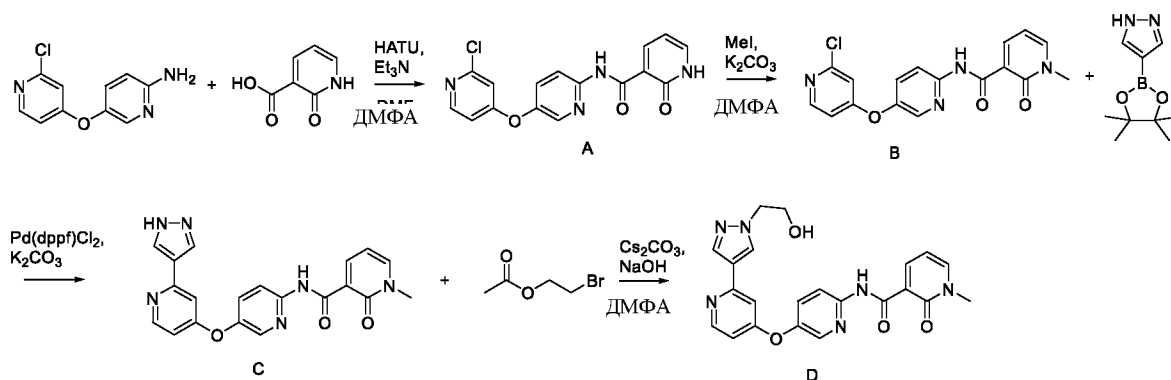
Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 79(A). МС (m/z): 445,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,32 - 8,17 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,74 - 6,58 (m, 2H), 5,30 - 5,14 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

10

Соединение 94

N-(5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



(A) *N*-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

15

В атмосфере азота 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (850 мг, 3,84 ммоль), 2-гидроксиникотиновую кислоту (640 мг, 4,6 ммоль), HATU (2,2 г, 5,8 ммоль), ДМФА (12 мл) и ТЭА (1,3 мл, 9,6 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (80 мл), перемешивали в течение двух часов, и затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали 900 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 343,0 [M+H]⁺.

20

(B) *N*-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

25

В атмосфере азота *N*-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (900 мг, 2,6 ммоль), иодметан (479 мкл, 7,7 ммоль), карбонат калия (1,06 г, 7,7 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа и полностью подвергали реакции. Добавляли воду (80 мл), реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа, и затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали 800 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 357,0 [M+H]⁺.

5 **(C) *N*-(5-((2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид**

В атмосфере азота *N*-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,28 ммоль), 4-пиразолпинаколборат (82 мг, 0,42 ммоль), карбонат калия (77 мг, 0,56 ммоль), диоксан/воду (10 мл /2 мл) и
10 Pd(dppf)Cl₂ (21 мг, 0,03 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в
15 результате чего получали 80 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 389,1 [M+H]⁺.

(D) *N*-(5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота *N*-(5-((2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (80 мг, 0,21 ммоль), 2-бромэтилацетат (167 мг, 1 ммоль), карбонат цезия (326 мг, 1 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли по каплям 2 н. водный раствор гидроксида натрия (2 мл), и перемешивали при
25 комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 40 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 433,1 [M+H]⁺.

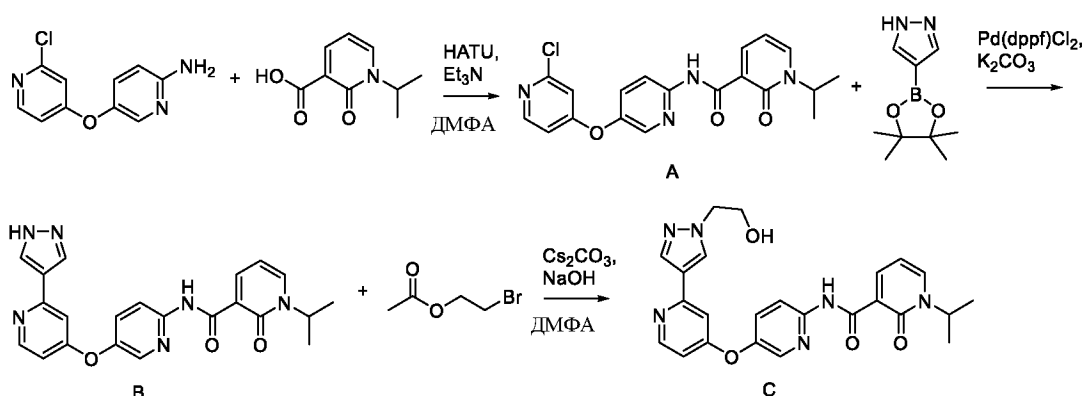
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,3, 1,9 Гц, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 2H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,20 (dd, J = 6,4, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,67 - 6,57 (m, 1H), 4,94 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 3,64 (s, 3H).

Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 94 (стадии
35 А-С) в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
127		444,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,57 (p, J = 7,3 Гц, 1H), 4,90 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,81 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,60 (s, 3H).

Соединение 95

***N*-(5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид**



(А) *N*-(5-((2-(1-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 94(А). МС (m/z): 385,1 [M+H]⁺.

(В) *N*-(5-((2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 94(С). МС (m/z): 417,1 [M+H]⁺.

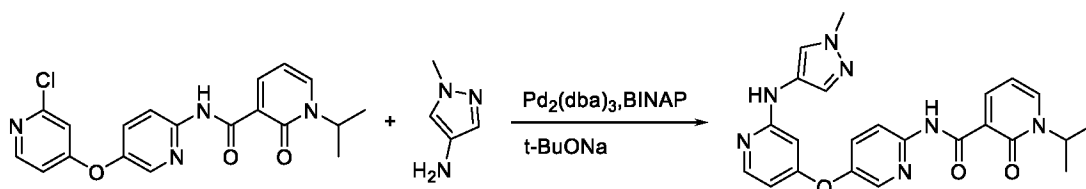
(С) *N*-(5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 94(D). МС (m/z): 461,2[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 6,7, 2,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 5,30 - 5,18 (m, 1H), 4,93 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Соединение 96

1-изопропил-N-(5-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



В атмосфере азота *N*-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,13 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амин (38 мг, 0,39 ммоль), BINAP (8 мг, 0,013 ммоль), трет-бутоксинатрий (25 мг, 0,26 ммоль), диоксан (10 мл) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 мг, 0,013 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и с использованием пластины п-ТСХ, в результате чего получали 25 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 446,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,71 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,25 (dd, J = 6,7, 2,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 6,34 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,29 - 5,18 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

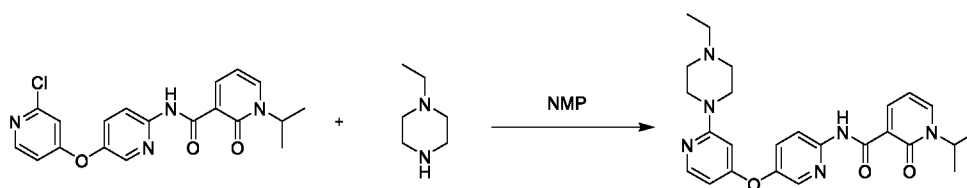
Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 96 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
97		418,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J = 6,5, 2,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,67 - 6,57 (m, 1H), 6,34 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

Соединение 98

***N*-(5-((2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид**

5



10

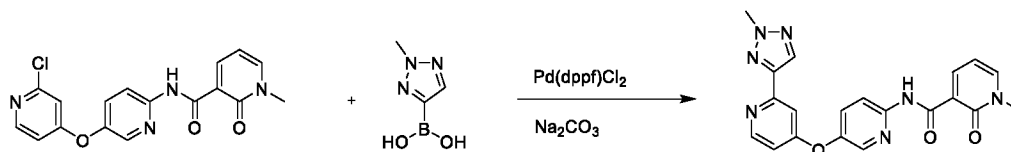
N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,13 ммоль), 1-этилпиперазин (74 мг, 0,65 ммоль) и NMP (4,0 мл) добавляли в пробирку с микроволновым излучением, и полученную смесь подвергали реакции при 160°C при воздействии микроволнового излучения в течение 1,5 часов, реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH = 100 : 0-0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 25 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 463,2 [M+H]⁺.

15

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39-8,26 (m, 1H), 8,26-8,11 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,78-7,56 (m, 1H), 6,75-6,54 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 4H), 2,41-2,20 (m, 6H), 1,35 (s, 6H), 0,97 (s, 3H).

Соединение 99

1-метил-*N*-(5-((2-(2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5 *N*-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,336 ммоль), (2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)бороновую кислоту (85 мг, 0,673 ммоль), Na₂CO₃ (106 мг, 1,008 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (27 мг, 0,0336 ммоль), диоксан (23,0 мл) и воду (3,0 мл) вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение ночи, после охлаждения

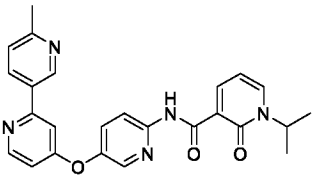
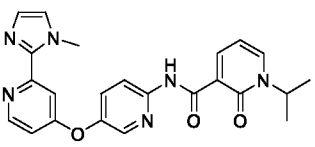
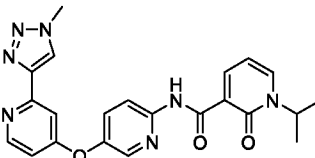
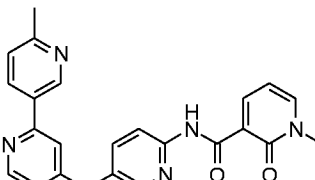
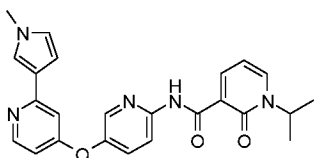
10 реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (H₂O/MeOH= 100 : 0-0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 65 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 404,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,67 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 7,4, 2,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 6,64-6,55 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 99 в

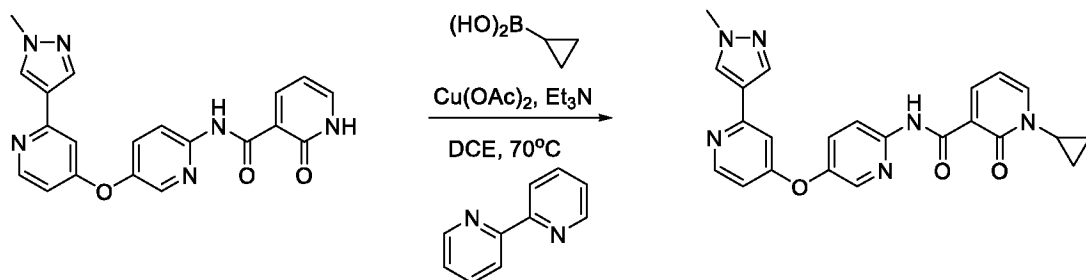
20 подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
100		431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 6,7, 2,1 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,81 (dd, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

101		442,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,68 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,33 - 8,16 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95-6,83 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,30 - 5,08 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Гц, 6H).
102		431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,71 (s, 1H), 8,70-8,11 (m, 5H), 7,91-7,62 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,40-5,08 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,60-1,24 (br, 6H).
103		432,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,47 - 8,46 (m, 1H), 8,39 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,23 (dd, J = 6,7, 2,1 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,75 - 6,58 (m, 1H), 5,33 - 5,12 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).
115		414,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,67 (s, 1H), 9,12 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,31 (dd, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 8,20 (dd, J = 6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
125		430,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 6,7, 2,1 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J = 2,6, 1,8 Гц, 1H), 5,27 - 5,14 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Соединение 104

1-циклопропил-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид



5

N-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид (100 мг, 0,26 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (66 мг, 0,78 ммоль), 2,2'-бипиридин (8 мг, 0,05 ммоль), ацетат меди (55 мг, 0,30 ммоль), триэтиламин (53 мг, 0,52 ммоль), молекулярное сито (200 мг) и 1,2-дихлорэтан (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции в атмосфере кислорода при 70°C в течение 24 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 10,1 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (*m/z*): 429,2 [*M*+*H*]⁺.

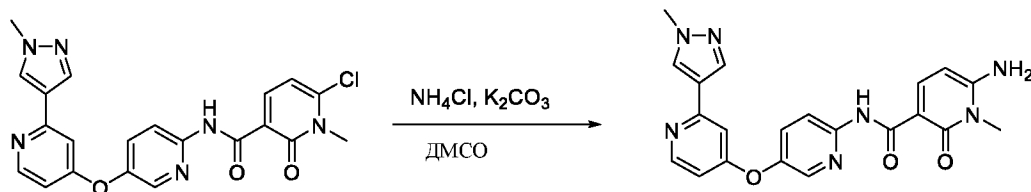
10

¹H ЯМР (400 МГц, а mixed раствор of CD₃OD и CDCl₃) δ 8,54 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,40 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 2H), 0,99 - 0,95 (m, 2H).

20

Соединение 105

6-амино-1-метил-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид



6-Хлор-1-метил-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид (80 мг, 0,18 ммоль), хлорид аммония (46 мг, 0,90 ммоль), карбонат калия (50 мг, 0,36 ммоль) и ДМСО (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат очищали

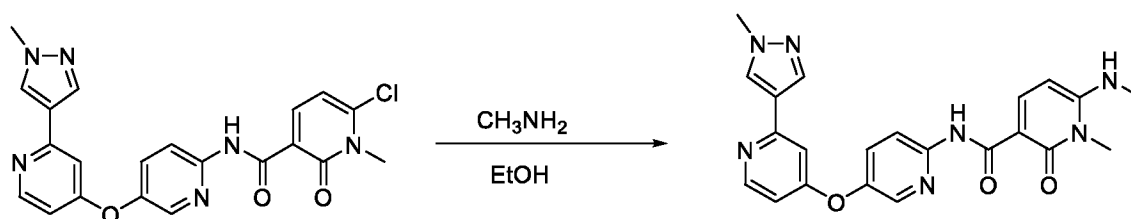
25

посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 6,3 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 418,1[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 3H), 7,21 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,68 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

Соединение 106

1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

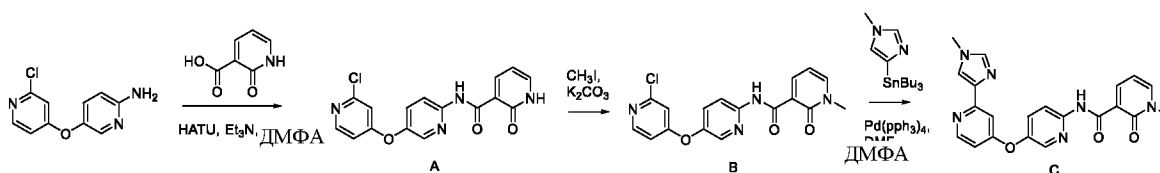


6-Хлор-1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (80 мг, 0,18 ммоль) и спиртовой раствор метиламина (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 23,0 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 432,1[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,68 (dd, J = 5,6, 2,2 Гц, 1H), 5,80 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

Соединение 107

1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



(А) N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 79(А). МС (m/z): 343,0 [M+H]⁺.

(В) N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-

5 дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (387 мг, 1,13 ммоль), иодметан (241 мг, 1,70 ммоль), карбонат калия (312 мг, 2,26 ммоль) и ДМСО (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 60°C в течение 1 часа.

10 Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 203 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 356,7[M+H]⁺.

(С) 1-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-

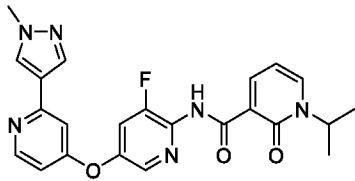
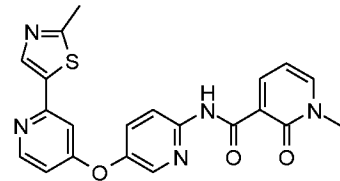
15 оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В атмосфере азота N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (130 мг, 0,37 ммоль), 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (208 мг, 0,56 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 0,01 ммоль) и ДМФА (5 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 64,5 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 403,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,61 - 6,57 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

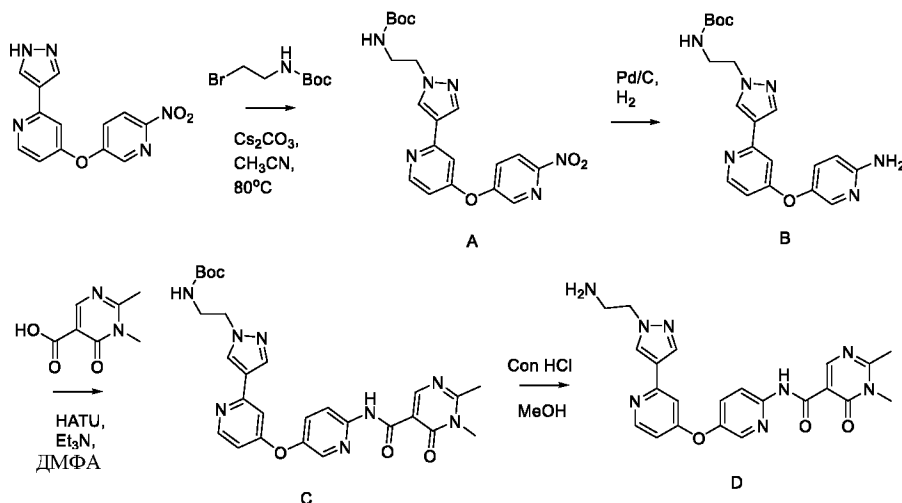
Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 107 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
------------	---------------------	--------------------------	-------------------

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
108		449,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 10,4, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 5,5, 2,1 Гц, 1H), 6,68 - 6,65 (m, 1H), 5,28 - 5,13 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Гц, 6H).
114		420,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 12,64 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 6,6, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Соединение 109

N-(5-((2-(1-(2-аминоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



5

(А) трет-бутил-(2-(4-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)карбамат

4-((6-Нитропиридин-3-ил)окси)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин (350 мг, 1,24 ммоль), трет-бутил-(2-бромэтил)карбамат (415 мг, 1,85 ммоль), карбонат цезия (601 мг, 1,85 ммоль) и ацетонитрил (20 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную
10 смесь подвергали реакции при 80°C в течение 5 часов. Реакционный раствор очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 362 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 427,2[M+H]⁺.

(В) трет-бутил-(2-(4-(4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)карбамат

Трет-бутил-(2-(4-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)карбамат (110 мг, 0,26 ммоль) и палладиевый углерод (11 мг) растворяли в метаноле (10 мл), и полученную смесь перемешивали в водороде при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционный раствор фильтровали с удалением палладиевого углерода, и фильтрат концентрировали, очищали его посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 93 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 397,2[M+H]⁺.

(С) трет-бутил-(2-(4-(4-((6-(1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)карбамат

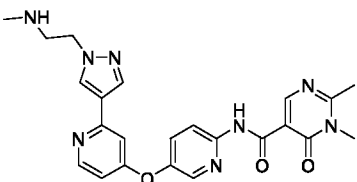
Трет-бутил-(2-(4-(4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)карбамат (93 мг, 0,23 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (35 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (86 мг, 0,23 ммоль), триэтиламин (70 мг, 0,69 ммоль) и ДМФА (4 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 45°C в течение 15 часов. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 37 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 547,2[M+H]⁺.

(D) *N*-(5-((2-(1-(2-аминоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

В реакционной колбе трет-бутил-(2-(4-(4-((6-(1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)карбамат (37 мг, 0,07 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (1 мл) и метаноле (5 мл), и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение получаса, реакционный раствор концентрировали при 50°C, очищали его посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 7 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 447,1 [M+H]⁺.

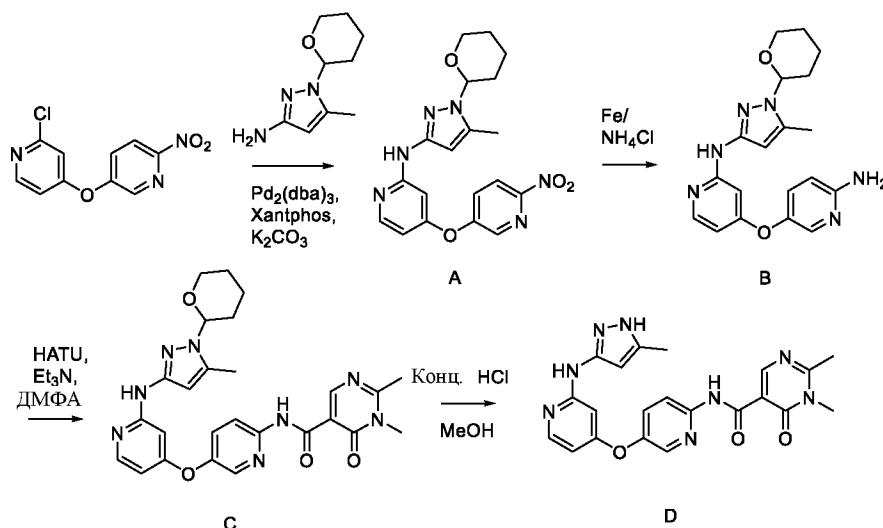
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 2,90 - 2,67 (m, 3H).

Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 109 в подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$	^1H ЯМР
110		461,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,43 - 8,38 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J = 5,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Соединение 111

1,2-диметил-N-(5-((2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-карбоксаимид



(A) N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин

2-Хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (500 мг, 2,0 ммоль), 5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-амин (540 мг, 3,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (186 мг, 0,2 ммоль), Xantphos (116 мг, 0,2 ммоль), карбонат калия (420 мг, 3,0 ммоль) и диоксан (20 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции

в атмосфере азота при 100°C в течение 15 часов. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 320 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 397,0[M+H]⁺.

5 **(В) 4-(((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-амин**

N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-4-(((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин (320 мг, 0,81 ммоль), железный порошок (168 мг, 3,24 ммоль) и хлорид аммония (214 мг, 4,05 ммоль) растворяли в этаноле (8 мл) и воде (2 мл), и
10 полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтровали с удалением железного порошка, и фильтрат концентрировали, очищали его посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 227 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 367,1[M+H]⁺.

15 **(С) 1,2-диметил-N-(5-(((5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид**

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 1(А). МС
20 (m/z): 517,2[M+H]⁺.

(D) 1,2-диметил-N-(5-(((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 109(D).
25 МС (m/z): 433,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

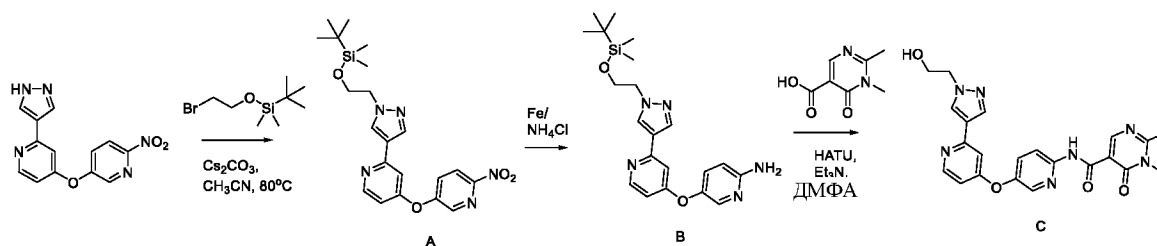
Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 111 в
30 подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ HЯМР
------------	---------------------	-----------------------	-------------------

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
112		418,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,61 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,53 - 8,41 (m, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,61 - 6,57 (m, 1H), 6,34 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Соединение 113

***N*-(5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамида**



(А) 2-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

4-((6-Нитропиридин-3-ил)окси)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин (100 мг, 0,35 ммоль), (2-бромэтокси) (трет-бутил) диметилсилан (101 мг, 0,42 ммоль) и карбонат цезия (172 мг, 0,53 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол =100 : 0-90:10, градиентное элюирование), в результате чего получали 139 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z):442,2[M+H]⁺.

(В) 5-((2-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

Указанное в заголовке соединение получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 111(В). МС (m/z):412,2[M+H]⁺.

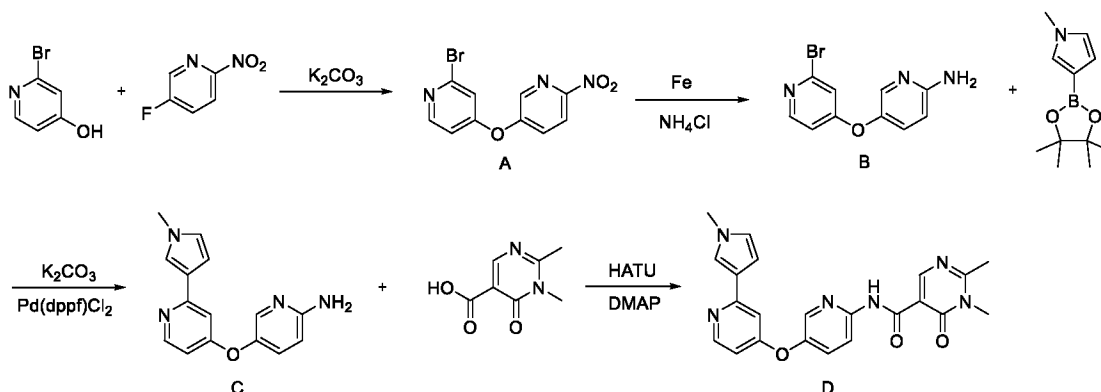
(С) *N*-(5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамида

5-((2-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (83 мг, 0,20 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (34 мг, 0,20 ммоль), HATU (76 мг, 0,20 ммоль), триэтиламин (60 мг, 0,60 ммоль) и ДМФА (3 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при 40°C в течение 15 часов. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 23,3 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 448,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 - 8,22 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,75 - 6,72 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Соединение 117

1,2-диметил-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиррол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



(A) 2-бром-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

2-бром-4-гидроксипиридин (5,22 г, 30 ммоль), 5-фтор-2-нитропиридин (4,263 г, 30 ммоль) и карбонат калия (4,975 г, 36 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 4 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (200 мл). Реакционный раствор фильтровали, и твердое вещество собирали, в результате чего получали 8,1 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 296,0, 298,0 [M+H]⁺.

(B) 5-((2-бромпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

2-Бром-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (5 г, 16,89 ммоль), железный порошок (3,773 г, 67,56 ммоль), хлорид аммония (4,517 г, 84,45 ммоль), этанол (60 мл) и воду (15 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии

(петролейный эфир/этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 4,3 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 266,0, 268,0 [M+H]⁺.

(C) 5-((2-(1-метил-1*H*-пиррол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

5 5-((2-Бромпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (532 мг, 2,0 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиррол (414 мг, 2,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль), K₂CO₃ (552 мг, 4,0 ммоль), диоксан (20 мл) и воду (4 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота и подвергали реакции в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали, и затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат
10 =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 410 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 267,1[M+H]⁺.

(D) 1,2-диметил-*N*-5-((2-(1-метил-1*H*-пиррол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксаимид

15 5-((2-(1-Метил-1*H*-пиррол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (410 мг, 1,54 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (388 мг, 2,31 ммоль), HATU (878 мг, 2,31 ммоль), DMAP (282 мг, 2,31 ммоль) и ДМФА (3 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 40°C и подвергали реакции в течение 15 часов. Реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное
20 элюирование), и полученный неочищенный продукт дополнительно очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол =100 : 0 - 70 : 30, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (180 мг). МС (m/z): 417,1[M+H]⁺.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,53-6,48 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

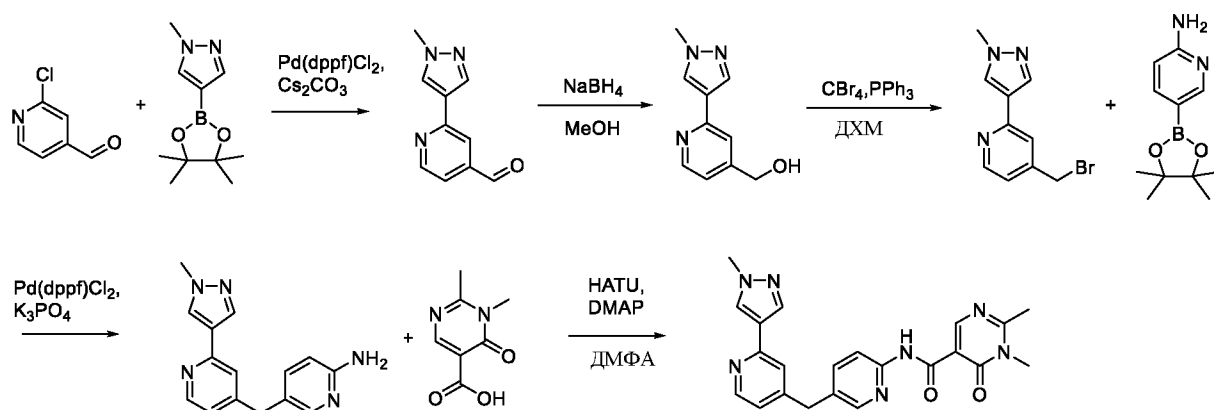
Следующие соединения получали с соответствующими промежуточными соединениями и реагентами в соответствии со способами получения соединения 117(D) в
30 подходящих условиях, признанных ССДОТ.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	¹ НЯМР
------------	---------------------	-----------------------	-------------------

120		435,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39-8,31 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).
121		418,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,72 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 2H).
122		418,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,25 - 6,20 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
126		431,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,35 (s, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 4H), 8,23 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 5,42 - 5,27 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

Соединение 123

1,2-диметил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



(А) 2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)изоникотинальдегид

В атмосфере азота 2-хлоризоникотинальдегид (1 г, 7,1 ммоль), пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (1,8 г, 8,5 ммоль), карбонат цезия (1,95 г, 14,2 ммоль), диоксан/воду (20 мл /2 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (512 мг, 0,7 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 1 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 220,1 [M+MeOH+H]⁺.

(В) 2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метанол

В атмосфере азота 2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)изоникотинальдегид (1 г, 5,3 ммоль) и метанол (20 мл) вносили в реакционную колбу, и затем борогидрид натрия (1 г, 26,5 ммоль) медленно добавляли партиями, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и полностью подвергали реакции. Медленно по каплям добавляли воду (2 мл), и реакцию гасили и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода : метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 800 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 190,1 [M+H]⁺.

(С) 4-(бромметил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин

В атмосфере азота 2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метанол (800 мг, 4,2 ммоль), тетрабромид углерода (2,1 г, 6,3 ммоль) и дихлорметан (30 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и затем партиями добавляли трифенилфосфин (1,7 г, 6,3 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и полностью подвергали реакции. Реакционный раствор концентрировали, и затем остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан : метанол = 100 : 0-90:10,

градиентное элюирование), в результате чего получали 1,06 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 252,0 [M+H]⁺.

(D) 5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метил)пиридин-2-амин

В атмосфере азота 4-(бромметил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин (200 мг, 0,79 ммоль), пинаколовый эфир 2-аминопиридин-5-бороновой кислоты (262 мг, 1,2 ммоль), трикалийфосфат (503 мг, 2,4 ммоль), диоксан/воду (10 мл/2 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (58 мг, 0,08 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода : метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан : метанол = 100 : 0 - 90 : 10, градиентное элюирование), в результате чего получали 50 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 266,1 [M+H]⁺.

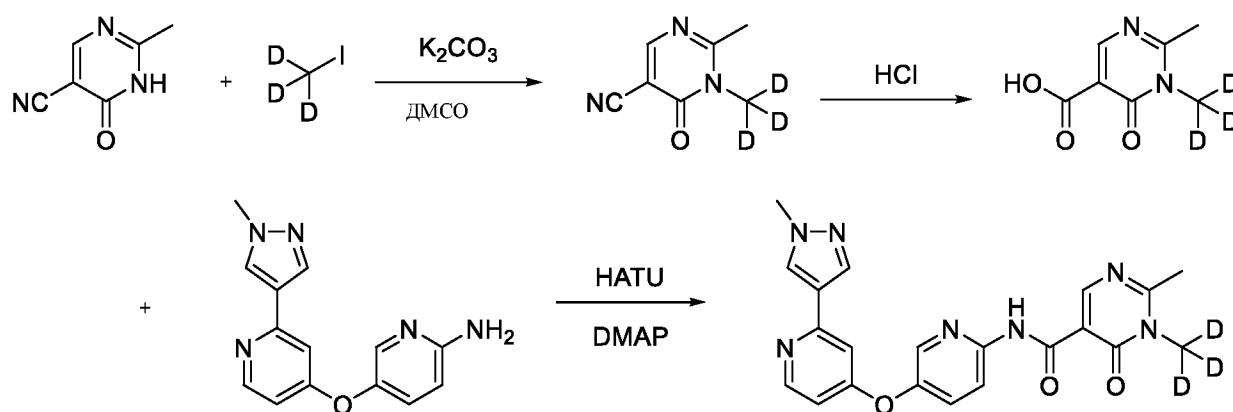
(E) 1,2-диметил-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

В атмосфере азота 5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метил)пиридин-2-амин (50 мг, 0,19 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (64 мг, 0,38 ммоль), HATU (144 мг, 0,38 ммоль), ДМФА (5 мл) и DMAP (116 мг, 0,95 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение двух дней, добавляли воду (2 мл), и затем реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,5% муравьиная кислота): метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 30 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 416,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,04 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Соединение 128

2-метил-1-(метил-d₃)-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



(А) 2-метил-1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил

В реакционной колбе 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (2702 мг, 20,0 ммоль), дейтерированный иодметан (3189 мг, 22,0 ммоль) и карбонат калия (4146 мг, 30,0 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, и затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода : метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (2,05 г, выход 67,3%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 153,0 [M+H]⁺

(В) 2-метил-1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота

В реакционной колбе 2-метил-1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (2,05 г, 13,47 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (10 мл), и реакционный раствор нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (1,6 г, выход 69,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 172,0 [M+H]⁺

(С) 2-метил-1-(метил-d3)-N-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксаимид

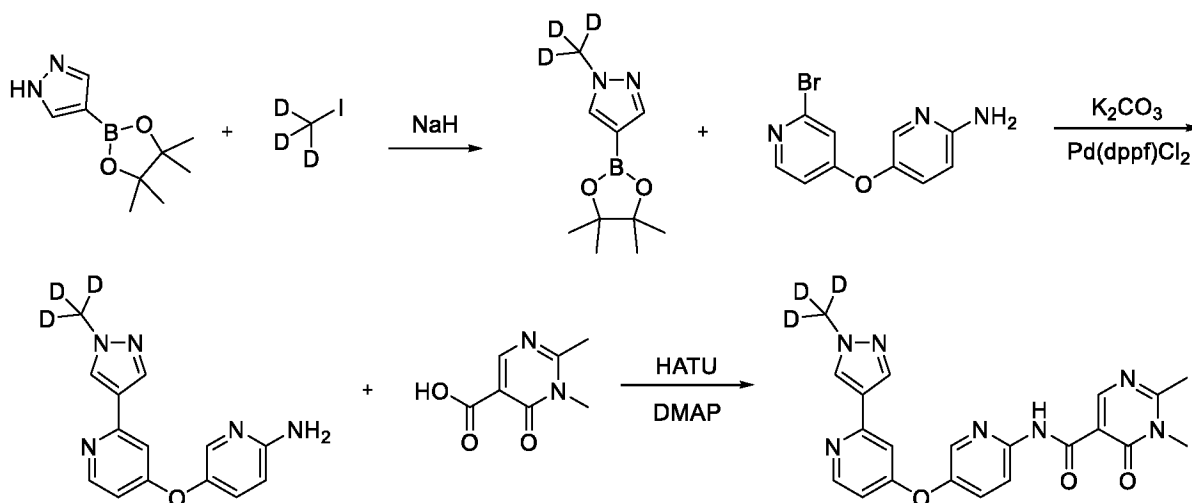
5-((2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1,92 г, 7,18 ммоль), 2-метил-1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (1,60 г, 9,34 ммоль), HATU (3,55 г, 9,34 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,14 г, 9,34 ммоль) и N,N-диметилформамид (20 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре и перемешивали в течение 15 часов. После завершения реакции добавляли воду (2 мл), и затем реакционный раствор концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/ метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали твердое вещество белого цвета, твердое

вещество белого цвета перекристаллизовывали с дихлорметаном и метанолом, в результате чего получали указанный в заголовке продукт (2,4 г, выход 79,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 421,0[M+H]⁺

¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,73 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Соединение 129

1,2-диметил-*N*-(5-((2-(1-(метил-d₃)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



(А) 1-(метил-d₃)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

В реакционной колбе 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (582 мг, 3,0 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), и к реакционному раствору порциями добавляли гидрид натрия (132 мг, 3,3 ммоль) при комнатной температуре, после этого реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и затем добавляли дейтерированный иодметан (522 мг, 3,6 ммоль), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ещё 4 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили водой и экстрагировали этилацетатом, органические фазы объединяли, концентрировали и затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (420 мг, выход 66%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 212,1 [M+H]⁺

(В) 5-((2-(1-(метил-d₃)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

1-(Метил-d₃)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (441 мг, 1,99 ммоль), 5-((2-бромпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (447 мг, 1,66 ммоль),

Pd(dppf)Cl₂ (124 мг, 0,17 ммоль) и карбонат калия (458 мг, 3,32 ммоль) растворяли в в смешанном растворе 1,4-диоксана (20 мл) и воды (5 мл), и полученную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 15 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, в результате чего получали
 5 неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/ метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (370 мг, выход 82,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 271,1[M+H]⁺

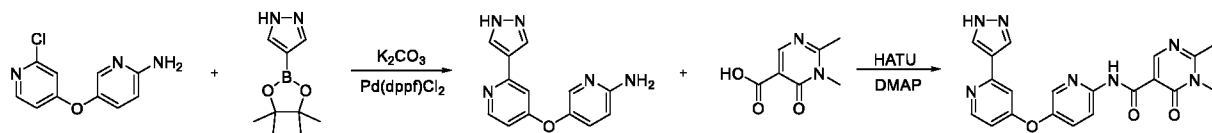
(С) 1,2-диметил-N-(5-((2-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамида

5-((2-(1-(Метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (135 мг, 0,5 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (126 мг, 0,75 ммоль), HATU (285 мг, 0,75 ммоль), 4-диметиламинопиридин (92 мг, 0,75 ммоль) и N,N-диметилформамид (3 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и реакционный
 15 раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили 2 мл воды и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (85 мг, выход
 20 40,47%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 421,0[M+H]⁺

¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 - 8,27 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Соединение 130

N-(5-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамида



(А) 5-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

В реакционной колбе 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (222 мг, 1,0 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (388 мг, 2,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль) растворяли в в смешанном растворе 1,4-диоксана (20 мл) и воды (5 мл), и полученную смесь нагревали с

обратным холодильником и перемешивали в течение 15 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/ метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (120 мг, выход 47,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 254,0[M+H]⁺

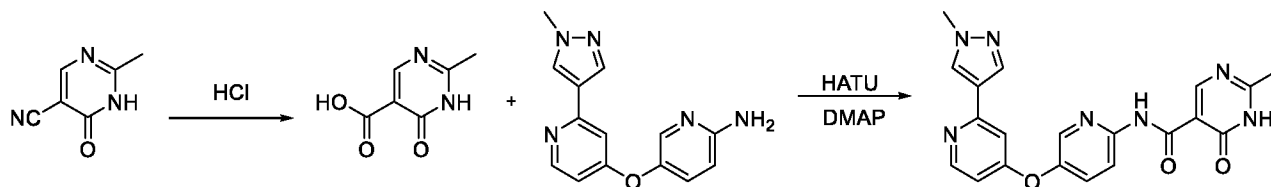
(В) N-(5-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамида

5-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (120 мг, 0,47 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (128 мг, 0,76 ммоль), HATU (289 мг, 0,76 ммоль), 4-диметиламинопиридин (93 мг, 0,76 ммоль) и N,N-диметилформамид (3 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и реакционный раствор нагревали при 45°C в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили 2 мл воды и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (18 мг, выход 9,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 404,0[M+H]⁺

¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,99 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Соединение 131

2-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамида



(А) 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота

В реакционной колбе 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (1,35 г, 10,0 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (10 мл). Реакционный раствор нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное

элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (1,1 г, выход 71,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z):155,0 [M+H]⁺

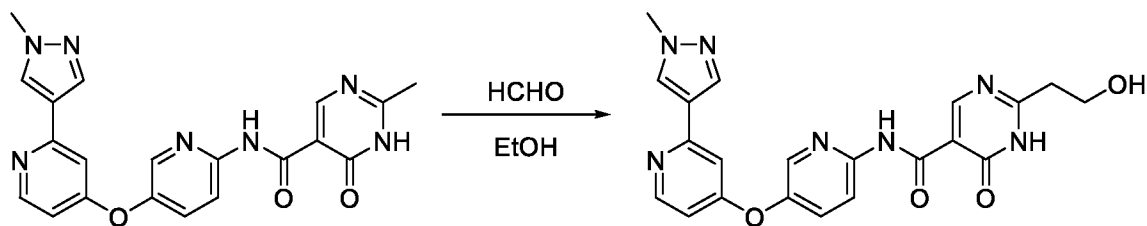
(В) 2-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксаимид

5 5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (134 мг, 0,5 ммоль), 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (123 мг, 0,8 ммоль), НАТУ (304 мг, 0,8 ммоль), 4-диметиламинопиридин (98 мг, 0,8 ммоль) и N,N-диметилформамид (3 мл) последовательно вносили в реакционную колбу. Реакционный раствор нагревали при 45°C в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный
10 раствор гасили 2 мл воды и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол =100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (130 мг, выход 64%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z):404,0 [M+H]⁺

15 ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Соединение 132

20 **2-(2-гидроксиэтил)-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксаимид**



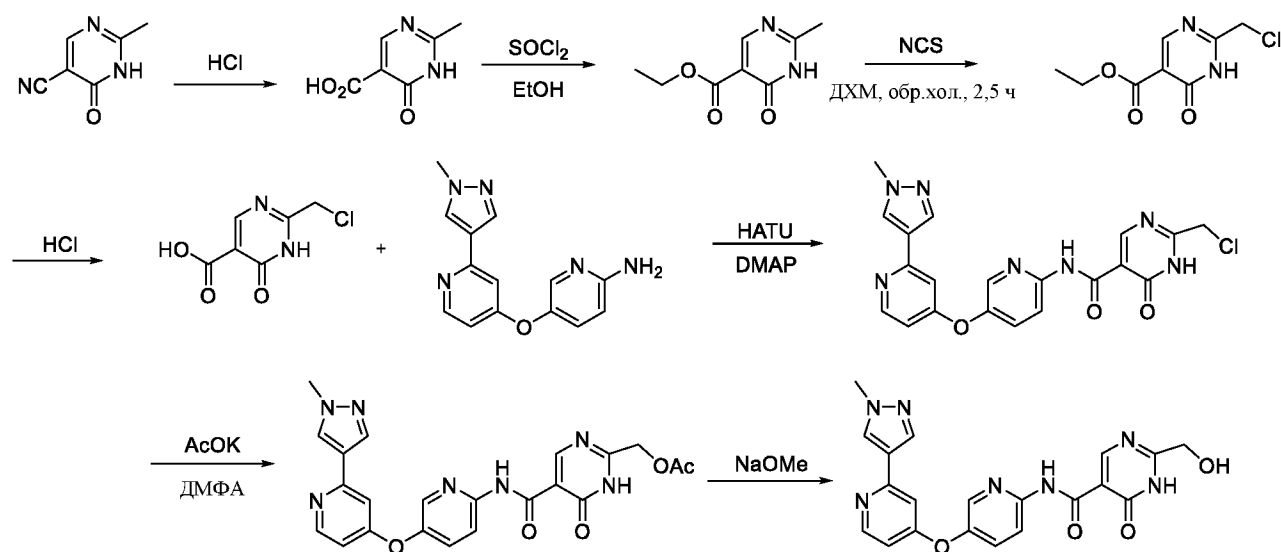
2-метил-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксаимид (100 мг, 0,248 ммоль), водный раствор
25 формальдегида (1 мл) и этанол (3 мл) последовательно вносили к пробирке с микроволновым излучением, пробирку с микроволновым излучением запечатывали, и реакционный раствор подвергали реакции в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода
30 (0,05% муравьиная кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), и дополнительно очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии, в

результате чего получали указанный в заголовке продукт (9 мг, выход 8,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z):434,0 [M+H]⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 9,9, 7,4 Гц, 2H), 8,28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 2,80 (t, J = 6,2 Гц, 2H).

Соединение 133

2-(гидроксиметил)-N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид



(А) 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота

В реакционной колбе 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (6,0 г, 44,4 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (15 мл). Реакционный раствор нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, и неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без очистки (6,84 г, выход 100%). МС (m/z):155,2 [M+H]⁺

(В) Этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

В реакционной колбе промежуточное соединение 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (6,84 г, 44,4 ммоль), полученную на предыдущей стадии, растворяли в этаноле (100 мл). Тионилхлорид (5 мл) добавляли по каплям к смеси в бане со льдом, после того, как добавление по каплям завершилось, реакционный раствор нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная

кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (4,5 г, выход за две стадии реакции 55,6%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 183,2 [M+H]⁺

(С) Этил-2-(хлорметил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

5 Этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (4500 мг, 24,7 ммоль), *N*-хлорсукцинимид (3298 мг, 24,7 ммоль) и дихлорметан (100 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили водой, реакционный раствор
10 концентрировали до сухого состояния, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (1,7 г, выход 37,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 217,0[M+H]⁺

(D) 2-(хлорметил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота

15 В реакционной колбе этил-2-(хлорметил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (1,7 г, 7,85 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (15 мл), и реакционный раствор нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100,
20 градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (1,2 г, выход 81%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 189,0[M+H]⁺

(Е) 2-(хлорметил)-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1742 мг, 6,52
25 ммоль), 2-(хлорметил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота (1,23 г, 6,52 ммоль), НАТУ (2,73 г, 7,17 ммоль), 4-диметиламинопиридин (876 мг, 7,17 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (15 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили 2 мл воды и концентрировали,
30 неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (1,8 г, выход 63%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 438,1[M+H]⁺

(F) (5-((5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метилацетат
35

2-(хлорметил)-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксами́д (500 мг, 1,14 ммоль), ацетат калия (500 мг, 5,1 ммоль) и *N,N*-диметилформа́мид (4 мл) последовательно вносили в реакционную колбу. Реакционный раствор нагревали при 80°C в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (1 мл). Реакционный раствор концентрировали, и неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (290 мг, выход 55,1%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 462,2 [M+H]⁺

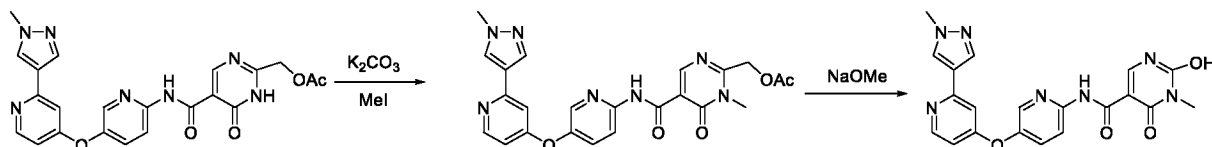
(G) 2-(гидроксиметил)-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксами́д

(5-((5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метилацетат (30 мг, 0,065 ммоль), метанол (3 мл) и метоксид натрия (14 мг, 0,26 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции РН реакционного раствора доводили до примерно 5 с помощью разбавленной соляной кислоты (2М). Реакционный раствор концентрировали, и неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (15 мг, выход 55,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 420,1[M+H]⁺

¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Соединение 134

2-гидрокси-1-метил-*N*-(5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксами́д



(A) (1-метил-5-((5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метилацетат

(5-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метилацетат (200 мг, 0,433 ммоль), карбонат калия (72 мг, 0,519 ммоль), *N,N*-диметилформамид (3 мл) и иодметан (62 мг, 0,433 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу. Реакционный раствор перемешивали непрерывно при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили водой и экстрагировали этилацетатом, органические фазы объединяли, концентрировали, и затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (140 мг, выход 67,96%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (*m/z*): 476,1 [M+H]⁺

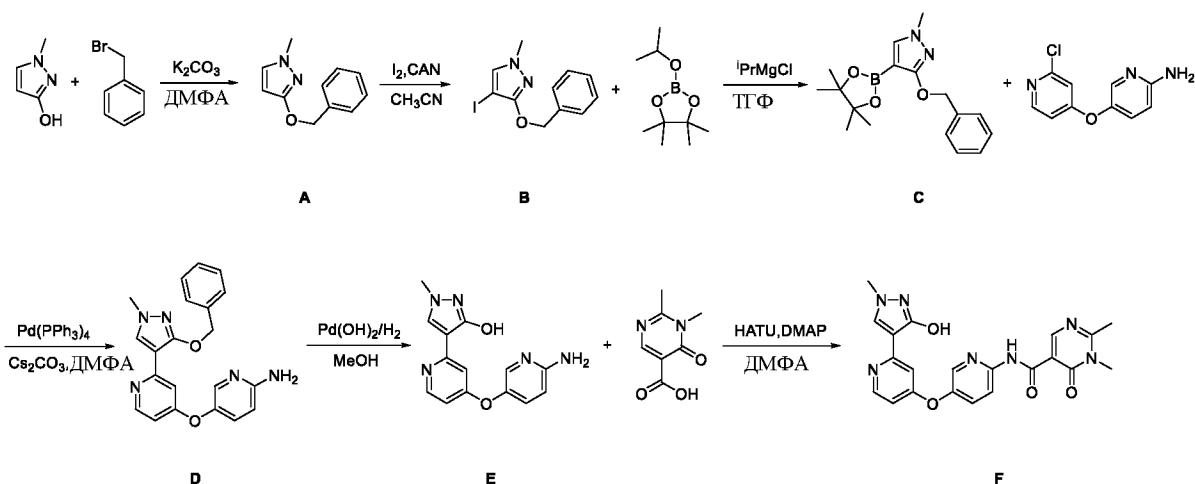
(В) 2-гидрокси-1-метил-*N*-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

(1-метил-5-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метилацетат (48 мг, 0,1 ммоль), метанол (3 мл) и метоксид натрия (216 мг, 0,4 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции pH реакционного раствора доводили до примерно 5 с помощью разбавленной соляной кислоты (2М). Реакционный раствор концентрировали, и неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,05% муравьиная кислота)/метанол = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (10 мг, выход 23,8%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (*m/z*): 420,1 [M+H]⁺

¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 5,5, 2,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

Соединение 135

***N*-(5-((2-(3-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид**



(A) 3-(бензилокси)-1-метил-1*H*-пиразол

В атмосфере азота 1-метил-1*H*-пиразол-3-ол (4 г, 41 ммоль), карбонат калия (6,8 г, 49 ммоль) и ДМФА (50 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и добавляли по 5 каплям бензилбромид (8,4 г, 49 ммоль) в бане со льдом, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часов, и затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение ещё 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (100 мл) и этилацетат (150 мл), после разделения слоев органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) два раза, 10 сушили с помощью безводного сульфата натрия и фильтровали, концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 4,7 г указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла. МС (m/z): 189,1 [M+H]⁺

(B) 3-(бензилокси)-4-иод-1-метил-1*H*-пиразол

В атмосфере азота 3-(бензилокси)-1-метил-1*H*-пиразол (4,7 г, 25 ммоль), ацетонитрил (60 мл), нитрат церия-аммония (8,22 г, 15 ммоль) и элементарный иод (3,8 г, 15 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали в бане со льдом, и затем добавляли по каплям 5% бисульфит натрия (100 мл), и полученную смесь 20 подвергали экстракции этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили с помощью безводного сульфата натрия и фильтровали, концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 5,1 г указанного в заголовке продукта в виде 25 коричневого масла. МС (m/z): 315,0 [M+H]⁺

(C) 3-(бензилокси)-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол

В атмосфере азота 3-(бензилокси)-4-иод-1-метил-1*H*-пиразол (5,1 г, 16 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (80 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь охлаждали до -10°C в ледяной бане с солью, и затем добавляли по каплям изопропилмагний хлорид (12 мл, 24 ммоль), реакционный раствор нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1,5 часов, и затем снова охлаждали до -10°C в ледяной бане с солью, добавляли по каплям 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (5,95 г, 32 ммоль), и затем реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Добавляли насыщенный хлорид аммония (100 мл), и реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом (100 мл), и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 4,6 г указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла. МС (m/z): 315,2 [M+H]⁺

15 (D) 5-((2-(3-(бензилокси)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин

В атмосфере азота 3-(бензилокси)-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (1,57 г, 5 ммоль), 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (742 мг, 3,33 ммоль), карбонат цезия (2,7 г, 8,3 ммоль), тетра(трифенилфосфин)палладий (380 мг, 0,33 ммоль) и ДМФА/Н₂O (18 мл /6 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и затем перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,1% муравьиная кислота): ацетонитрил = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование), в результате чего получали 1,2 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 374,2 [M+H]⁺

(E) 4-(4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-ол

5-((2-(3-(бензилокси)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1,2 г, 3,33 ммоль), метанол (60 мл), дихлорметан (6 мл) и гидроксид палладия (600 мг) последовательно вносили в реакционную колбу, в атмосфере углерода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, и остаток на фильтре промывали метанол, фильтрат собирали и затем концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан : метанол = 100 : 0-90:10, градиентное элюирование), в результате чего

получали 590 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета.

МС (m/z): 284,1 [M+H]⁺

(F) N-(5-((2-(3-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид

5 В атмосфере азота 4-(4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-ол (283 мг, 1 ммоль), 1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновую кислоту (202 мг, 1,2 ммоль), НАТУ (570 мг, 1,5 ммоль), ДМФА (10 мл) и DMAP (183 мг, 1,5 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 40°C и затем перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (2 мл), и
10 реакционный раствор очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (вода (0,1% муравьиная кислота): ацетонитрил = 100 : 0 - 0 : 100, градиентное элюирование) и препаративная тонкослойная хроматография, в результате чего получали 75 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 434,2 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 - 8,28 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 5,8, 2,5 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Пример 3:

Измерение активности киназы CSF1R на молекулярном уровне

20 **1. Реагенты и материалы:**

Пептидный субстрат Z-LYTE™ Tyr 1: Invitrogen, PV3190;

5X киназный буфер Invitrogen, PV3189;

10 mM АТФ Invitrogen, PV3227;

Проявляющий реагент В Invitrogen, PV3295;

25 Буфер для проявления Invitrogen, P3127;

Остановочный раствор: Invitrogen, P3094;

Рекомбинантная человеческая CSF1R киназа: Invitrogen, PR4598A;

384-луночный планшет, черный: Corning, 3575;

Envision: Perkin Elmer.

30 **2. Приготовление реакционных растворов**

1) 1,33X киназный буфер: 5X киназный буфер разбавляли 1,33X киназным буфером с ddH₂O.

2) Разбавление 4X исследуемого соединения: Испытуемое соединение разбавляли в градиенте до 4-кратной концентрации реакции, и концентрацию ДМСО поддерживали

на уровне 8%. Конечная концентрация соединения в реакции составляла: 1, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014, 0,00046 мкМ, и конечная концентрация ДМСО составляла 2%.

3) Смесь киназы/пептидного субстрата: В 1,33X киназном буфере киназный и Z-LYTE™ Tug 1 пептидный субстрат разбавляли до 0,12 мкг/мл и 4 мкМ, соответственно, для получения смеси киназ/пептидного субстрата. Смесь осторожно перемешивали с помощью пипетки.

4) Раствор фосфорилированного пептидного субстрата (PP раствор): 0,4 мкл фосфорилированного пептидного субстрата Z-LYTE™ Tug1 добавляли к 99,6 мкл 1,33X киназного буфера.

5) Раствор АТФ: 10 мМ АТФ разбавляли до 760 мкМ киназным буфером 1,33X с получением раствора АТФ.

6) Раствор для разработки: Реагент для разработки В разбавляли буфером для разработки в соотношении 1 : 200.

3. Способы

1) Киназная реакция (система 10 мкл)

2,5 мкл исследуемого соединения 4X добавляли в каждую реакционную лунку 384-луночного планшета и соответствующий объем 8% ДМСО добавляли в контрольную лунку. Планшет помещали на лед. В каждую лунку последовательно добавляли 5 мкл смеси киназы/пептидного субстрата, 2,5 мкл киназного буфера и раствора АТФ. Были созданы три контрольные группы: группа С1 содержит только киназный буфер, группа С2 содержит смесь киназного/пептидного субстрата, киназного буфера и АТФ, а группа С3 содержит 5 мкл раствора PP. После добавления компонентов реакции 384-луночный планшет герметизировали и инкубировали при 25-30 °С в течение 1 часа в темноте.

2) Реакция проявления

В каждую лунку добавляли 5 мкл раствора для развития реакции и проводили инкубацию при 25-30 °С в течение еще 1 часа в темноте.

3) Остановка реакции и считывание планшета

В каждую лунку добавляли 5 мкл останавливающего раствора. Определяли показания для кумарина (возбуждение при 400 нм, эмиссия при 445 нм) и показания для флуоресцеина (возбуждение при 400 нм, излучение при 520 нм), соответственно.

4. Анализ данных

% скорости фосфорилирования = $100\% - 100\% \times [ER \times C3\ 520\text{ нм} - C3\ 445\text{ нм}] / [(C1\ 445\text{ нм} - C3\ 445\text{ нм}) + ER \times (C3\ 520\text{ нм} - C1\ 520\text{ нм})]$,

где

ER (коэффициент излучения): показания излучения кумарина (445 нм)/показания излучения флуоресцеина (520 нм);

C3 445 нм: показатель эмиссии 100% фосфорилированного кумарина;

C3 520 нм: показатель эмиссии 100% фосфорилированного флуоресцеина;

5 C1 445 нм: показатель эмиссии 0% фосфорилированного кумарина;

C1 520 нм: показатель эмиссии 0% фосфорилированного флуоресцеина.

Степень ингибирования $\%(\text{IR}) = [1 - \% \text{ скорости фосфорилирования исследуемого образца} / 100\% \text{ скорости фосфорилирования контроля}] \times 100\%$

10 где

$\%$ скорости фосфорилирования исследуемого образца: скорость фосфорилирования исследуемого соединения;

100% скорость фосфорилирования контроль: скорость фосфорилирования контрольной группы C3.

15 **5. Значения IC_{50} :** рассчитывали с помощью программного обеспечения XL-Fit™ (версия 5.3), поставляемого ID Business Solutions (Guildford, Великобритания), которое является дополнительным программным обеспечением для Microsoft Excel.

6. Результаты исследований

Соединение №	IC_{50} (мкМ)	№ соединения	IC_{50} (мкМ)	№ соединения	IC_{50} (мкМ)
1	0,217	38	0,012	77	0,006
2	0,008	39	0,033	78	0,015
3	0,005	40	0,016	79	0,307
4	0,066	41	0,027	80	0,004
5	0,022	42	0,005	81	0,034
6	0,007	43	0,006	82	0,006
7	0,067	44	0,007	83	0,009
8	0,004	45	0,009	84	0,006
9	0,012	46	0,012	85	0,005
10	0,015	47	0,005	86	0,005
11	0,005	48	0,005	87	0,008
12	0,009	49	0,023	88	0,003
13	0,091	50	0,078	89	0,008

14	0,063	51	0,056	90	0,006
15	0,034	53	0,135	91	0,003
16	0,088	55	0,003	92	0,029
17	0,019	56	0,004	93	0,017
18	0,013	57	0,024	94	0,025
19	0,274	58	0,069	95	0,008
20	0,008	59	0,121	96	0,008
21	0,028	60	0,008	97	0,018
22	0,011	61	0,045	98	0,484
23	0,022	62	0,020	99	0,070
24	0,030	63	0,009	100	0,008
25	0,016	64	0,016	101	0,007
26	0,005	65	0,005	102	0,036
27	0,008	66	0,054	103	0,006
28	0,015	67	0,033	104	0,005
29	0,173	68	0,007	105	0,009
30	0,035	69	0,003	106	0,007
31	0,689	70	0,032	107	0,009
32	0,059	71	0,010	108	0,011
33	0,062	72	0,014	109	0,177
34	0,079	73	0,011	110	0,111
35	0,113	74	0,009	111	0,019
36	0,028	75	0,008	112	0,019
37	0,169	76	0,005	113	0,034
114	0,042	119	0,467	124	0,016
115	0,046	120	0,052	125	0,007
116	0,105	121	0,413	126	0,025
117	0,007	122	0,055	127	0,017
118	0,019	123	0,019	128	0,005
129	0,004	130	0,021	131	0,076
132	0,198	133	0,548	134	0,078
135	0,012				

Пример 4:

Обнаружение активности фосфорилирования CSF1R на клеточном уровне

1. Клеточная линия

THP-1 (ATCC), клетки острого моноцитарного лейкоза человека. Клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS.

2. Реагенты и инструменты

- Набор для оценки фосфорилирования у человека с помощью ИФА CSF1R: R&D, #DYC3268-2;

- Раствор для культивирования RPMI 1640: GIBCO, №10491;

- Рекомбинантный цитокин М-CSF человека: R&D, #216-MC-500;

- Буфер для лизиса клеток: Cell Signal, #9803S;

- 1XPBS буфер (1 л): 8,0 г NaCl, 0,2 г KCl, 3,58 г Na₂HPO₄ · 12H₂O, 0,24 г KH₂PO₄ растворяли в 1 л dd H₂O, и pH довели до 7,4;

- Блокирующий раствор: буфер PBS, содержащий 1% BSA;

- Промывочная жидкость PBST: буферный раствор PBS, содержащий 0,05%

15 Tween-20;

- Хромогенный субстрат: R&D, #DY999;

- 2 н. H₂SO₄;

- Микролуночный планшет-ридер: Labsystems Multiskan K3: Thermo; Envision: Perkin Elmer;

- Планшет для ИФА: Corning, №9018;

- Планшет для культивирования клеток: Facol, #353027.

3. Обработка клеток и приготовление лизисного буфера

Клетки THP-1 ресуспендировали в культуральном растворе RPMI-1640, содержащем 2% FBS, и культуру добавляли в 96-луночный планшет при плотности 5×10^4 /лунку, 50

25 мкл/лунку, и культивировали в клеточном инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C в течение ночи;

Тестируемое соединение разбавляли бессывороточной средой RPMI-1640 до 3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014, 0,005 и 0,002 мкМ, и концентрация ДМСО составляла 5%. 5 мкл

разбавленного соединения добавляли к системе культивирования клеток 50 мкл, культуру культивировали в 5% CO₂, инкубаторе клеток при 37°C в течение 60 мин, к клеткам

30 добавляли 300 нг/мл М-CSF, и полученную смесь стимулировали в инкубаторе клеток при 37°C в течение 1 мин, добавляли 50 мкл буфера для лизиса клеток и хранили в холодильнике при -80°C.

4. Этапы обнаружения ИФА

100 мкл/лунку антитела захвата p-CSF1R, разведенного до 0,8 мкг/мл с PBS, 35 добавляли к планшету для ИФА, и планшет покрывали на шейкере при комнатной

температуре в течение ночи. Культуру промывали PBST, а затем добавляли блокирующий раствор и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Культуру промывали PBST, добавляли 90 мкл буфера для лизиса клеток и инкубировали на шейкере при 25°C в течение 2 ч. Планшет трижды промывали PBST, добавляли 100 мкл детектирующего антитела к тирозину-HRP, разбавленного 0,1% разбавителем PBS-BSA, и инкубировали на шейкере при 25°C в течение 2 ч. Содержимое планшета промывали промывочной жидкостью PBST, добавляли 100 мкл хромогенного субстрата и инкубировали при комнатной температуре в течение 10-20 мин. Реакцию останавливали путем добавления 50 мкл 2 н. H₂SO₄. Сигнал оптической плотности (450/570 нм) каждой лунки детектировали с помощью Labsystems Multiskan K3 или Envision.

5. Анализ данных

$$\text{Степень ингибирования (\%)} = 100\% - \frac{\text{Показания для лунки, обработанной лекарственным препаратом} - \text{показания фона}}{\text{Показания для лунки с клетками} - \text{показания фона}} \times 100\%$$

где

- Показания для лунки, обработанной лекарственным препаратом: показания сигнала оптической плотности содержимого лунки с клетками при обработке исследуемым соединением.
- Показания фона: показания сигнала оптической плотности содержимого лунки без клеток, но с буфером для лизиса клеток.
- Показания для лунки с клетками: показания сигнала оптической плотности содержимого лунки, не обработанного исследуемым соединением.

6. Расчет IC₅₀: получен с помощью программного обеспечения XL-Fit 5.3.

7. Результаты исследований

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)
2	0,022	40	0,296	77	0,010
3	0,063	41	0,019	78	0,011
4	0,028	42	0,006	80	0,003
5	0,011	43	0,006	81	0,145
6	0,021	44	0,003	82	0,011
7	0,025	45	0,003	83	0,013

8	0,004	46	0,009	84	0,01
9	0,105	47	0,003	85	0,005
10	0,062	48	0,005	86	0,007
11	0,006	49	0,014	87	0,017
12	0,143	50	0,054	88	0,01
13	0,042	51	0,067	89	0,016
14	0,021	55	0,007	90	0,01
15	0,215	56	0,021	91	0,009
16	0,020	57	0,043	92	0,307
17	0,256	58	0,126	93	0,061
18	0,060	60	0,014	94	0,033
20	0,109	61	0,075	95	0,016
21	0,043	62	0,009	96	0,008
22	0,01	63	0,005	97	0,007
23	0,038	64	0,021	99	0,748
24	0,059	65	0,010	100	0,015
25	0,038	66	0,023	101	0,022
26	0,003	67	0,009	102	0,132
27	0,018	68	0,006	103	0,007
28	0,012	69	0,003	104	0,014
30	0,014	70	0,203	105	0,069
32	0,015	71	0,036	106	0,010
33	0,015	72	0,016	107	0,017
34	0,024	73	0,031	108	0,024
36	0,008	74	0,015	111	0,010
38	0,007	75	0,014	112	0,010
39	0,012	76	0,018	113	0,017
114	0,035	118	0,021	125	0,024
115	0,022	120	0,021	126	0,030
116	0,021	123	0,016	127	0,026
117	0,008	124	0,019	128	0,006
129	0,007	130	0,007	131	0,056
132	2,115	133	>3	134	0,295

Пример 5:

Эксперимент по пролиферации клеток

1. Клеточная линия

Ba/F3^{BCR-FMS-11}, мышинные первичные В-лимфоциты, стабильно экспрессирующие

5 слитый ген BCR-FMS. Клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS.

2. Реагенты и инструменты

- Набор cckit-8: Dojindo, # СК04;
- Envision: Perkin Elmer;
- Планшет для культивирования клеток: Facol, #353027.

10 3. Стадии проведения экспериментов

Слитый ген BCR-FMS трансфицировали в клетки Ba/F3, и клеточную линию Ba/F3 BCR-FMS-11, которая стабильно экспрессирует BCR-FMS и растет в зависимости от CSF-1R, подвергали скринингу. Эксперименты по пролиферации клеток Ba/F3^{BCR-FMS-11} проводили с использованием набора для подсчета клеток cckit-8 в 96-луночном планшете.

15 В 96-луночном планшете 5000/лунку клеток Ba/F3^{BCR-FMS-11} инокулировали в количестве 100 мкл/лунку. Через 24 часа тестируемое соединение разбавляли до 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,037, 0,012 и 0,004 мкМ, концентрацию ДМСО поддерживали на уровне 5%. В лунки с культурами клеток добавляли 10 мкл разведений соединения с вышеуказанными 8 концентрациями. Культуру инкубировали в инкубаторе с 37°C и 5% CO₂ в течение 72 часов. В каждую лунку добавляли 10 мкл детектирующего реагента из набора для подсчета клеток cckit-8 и проводили инкубацию при 37 °C и 5% CO₂ в клеточном инкубаторе в течение еще 1 часа. Значение оптической плотности при поглощении при 450 нм для каждой лунки определяли с помощью прибора Envision от Perkin Elmer.

4. Анализ данных

$$\text{Степень ингибирования (\%)} = 100\% - \frac{\text{Показания для лунки, обработанной лекарственным средством} - \text{показания для фона}}{\text{Показания для лунки с клетками} - \text{показания для фона}} \times 100\%$$

25 где

- Показания для лунки, обработанной лекарственным средством: показания сигнала оптической плотности для лунки с клетками при обработке исследуемым соединением.

- Показания для лунки с клетками: показания сигнала оптической плотности для лунки с клетками, не обработанными исследуемым соединением (только 0,5% ДМСО).

30

- Показания для фона: показания сигнала оптической плотности для лунки с клеточной средой.

5. Расчет IC_{50} : получен с помощью программного обеспечения XL-Fit 5.3.

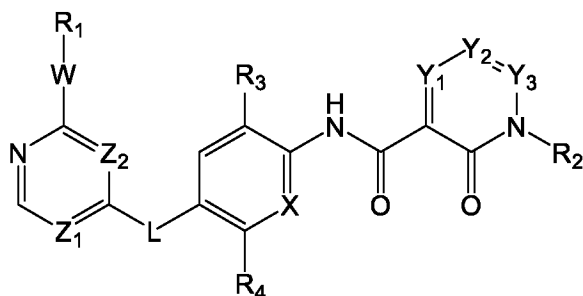
6. Результаты исследований

№ соединения	IC_{50} (мкМ)	№ соединения	IC_{50} (мкМ)	№ соединения	IC_{50} (мкМ)
2	0,011	40	0,046	77	0,005
3	0,012	41	0,052	78	0,011
4	0,060	42	0,006	80	0,005
5	0,047	43	0,005	81	0,143
6	0,015	44	0,006	82	0,009
7	0,039	45	0,009	83	0,007
8	0,007	46	0,02	84	0,008
9	0,107	47	0,006	85	0,007
10	0,088	48	0,005	86	0,007
11	0,006	49	0,024	87	0,006
12	0,066	50	0,112	88	0,008
13	0,231	51	0,097	89	0,008
14	0,044	55	0,005	90	0,002
15	0,493	56	0,008	91	0,003
16	0,045	57	0,012	92	0,567
17	0,072	58	0,179	93	0,013
18	0,057	60	0,015	94	0,142
20	0,044	61	0,087	95	0,014
21	0,073	62	0,032	96	0,010
22	0,014	63	0,008	97	0,015
23	0,045	64	0,040	99	0,534
24	0,037	65	0,008	100	0,015
25	0,066	66	0,055	101	0,031
26	0,01	67	0,025	102	0,151
27	0,008	68	0,012	103	0,009
28	0,014	69	0,004	104	0,006
30	0,024	70	0,225	105	0,084

32	0,099	71	0,051	106	0,007
33	0,058	72	0,007	107	0,035
34	0,125	73	0,017	108	0,012
36	0,023	74	0,012	111	0,008
38	0,017	75	0,007	112	0,022
39	0,063	76	0,004	113	0,048
114	0,079	118	0,006	125	0,017
115	0,038	120	0,039	126	0,028
116	0,201	123	0,025	127	0,011
117	0,009	124	0,011	128	0,002
129	0,002	130	0,015	131	0,396
132	1,189	133	>3,3	134	0,526
135	0,007				

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



5

или его фармацевтически приемлемая соль, и/или его дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где

X представляет собой N или CR₅;

каждый Z₁ и Z₂ независимо представляет собой N или CR₆;

10 Y₁ представляет собой N или CR₇; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой N или CR₉;

L представляет собой NH, O, S или CH₂;

W отсутствует или представляет собой NH, O, S или CH₂;

R₁ представляет собой фенил, 5-12-членный гетероарил, 4-6-членный гетероцикл или C₃₋₈ циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)_n-N(C₁₋₆ алкила)₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-OH, -(C₁₋₆ алкилен)_n-O-(C₁₋₆ алкила) или -(C₁₋₆ алкилен)_n-O-(C₁₋₆ галогеналкила);

20 R₂ представляет собой водород, -CN, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, -(C₁₋₆ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкилен)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкилен)-O-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкилен)-O-(C₁₋₆ галогеналкил), -(C₁₋₆ алкилен)-OH, C₃₋₈ циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

каждый R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила) или -OH;

25 R₉ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ алкил), -O(C₁₋₆ галогеналкил), -OH, -(C₁₋₆ алкилен)-OH, -NH₂, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂ или C₃₋₈ циклоалкил;

n составляет 0 или 1;

или в случае, когда Y_3 представляет собой CR_9 , R_2 и R_9 вместе с атомами N и C, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероароматическое кольцо или 5-6-членный гетероцикл;

или в случае, когда Y_2 представляет собой CR_8 , а Y_3 представляет собой CR_9 , R_8 и R_9 вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо;



при условии, что когда X представляет собой CH, Z_1 не является N.

10 2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или его дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где X представляет собой N.

15 3. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где X представляет собой CR_5 ; R_5 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил или $-O(C_{1-6}$ алкил).

20 4. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где каждый из Z_1 и Z_2 независимо представляет собой CR_6 .

25 5. Соединение по п. 4, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где Z_1 и Z_2 оба представляют собой CH.

30 6. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где Y_1 представляет собой CR_7 , Y_2 представляет собой CR_8 , и Y_3 представляет собой CR_9 ; каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила или $-O(C_{1-6}$ алкила), R_9 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6}$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкил) или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$; предпочтительно R_7 представляет собой водород или $-O(C_{1-6}$ алкил), R_8 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, R_9 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6}$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкил) или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$; и более

предпочтительно R₇ представляет собой водород, R₈ выбран из водорода или фтора, и R₉ представляет собой водород или метил.

7. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где Y₁ представляет собой CR₇, Y₂ представляет собой N, и Y₃ представляет собой CR₉; R₇ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или -O(C₁₋₆ алкил); R₉ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₃₋₆ циклоалкил; предпочтительно R₇ представляет собой водород; R₉ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил; и более предпочтительно, R₇ представляет собой водород; R₉ представляет собой водород или метил.

8. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где L представляет собой O или CH₂, и предпочтительно L представляет собой O.

15

9. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где W отсутствует или представляет собой NH, и предпочтительно W отсутствует.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где R₁ представляет собой фенил, 5-12-членный гетероарил, 4-6-членный гетероцикл или C₃₋₈ циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)_n-N(C₁₋₆ алкила)₂ или -(C₁₋₆ алкилен)_n-OH; предпочтительно R₁ представляет собой фенил, пиразолил, пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, пиперазинил или циклогексенил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)_n-N(C₁₋₆ алкила)₂ или -(C₁₋₆ алкилен)_n-OH; более предпочтительно R₁ представляет собой пиразолил или пирролил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₆ алкилен)-NH(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкилен)-N(C₁₋₆ алкила)₂ или -(C₁₋₆ алкилен)-OH; и еще более предпочтительно R₁ представляет

собой пиразолил или пирролил, каждый из которых необязательно замещен одним или более C_{1-6} алкилами, предпочтительно метилом.

11. Соединение по п. 10, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена.

12. Соединение по п. 10, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где R_1 представляет собой фуранил, тиенил, пиридил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, пиперазинил или циклогексенил, каждый из которых необязательно замещен одним или более C_{1-6} алкилами.

13. Соединение по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и его таутомер, где W представляет собой NH , R_1 представляет собой пиразолил, пиридил или тиазолил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$ или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-OH$; предпочтительно R_1 представляет собой пиразолил, пиридил или тиазолил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила.

14. Соединение по любому из п.п. 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-OH$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, предпочтительно R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, $-(CH_2CH_2)-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(CH_2CH_2)-OH$, C_{3-6} циклоалкил или оксетанил, и более предпочтительно R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно метил, этил или изопропил.

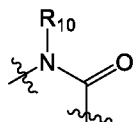
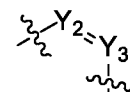
15. Соединение по любому из пп. 1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где каждый R_3 и R_4 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила или $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$; и когда X представляет собой CH , по меньшей мере один из R_3 и R_4 представляет

с собой водород; предпочтительно R₃ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил или -O(C₁₋₆ алкил); R₄ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

16. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где в случае, когда Y₃ представляет собой CR₉, R₂ и R₉ вместе с атомами N и C, к которым они присоединены, образуют пиридин или пирролидин.

17. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат,

10 сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где



представляет собой ; R₁₀ представляет собой C₁₋₆ алкил.

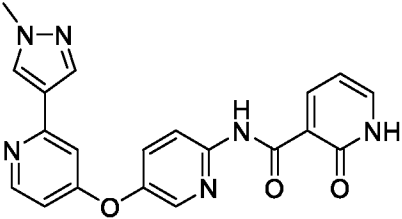
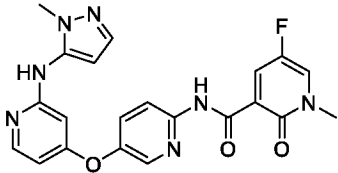
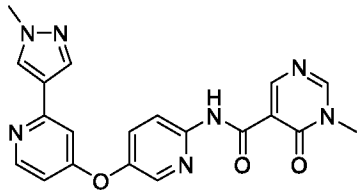
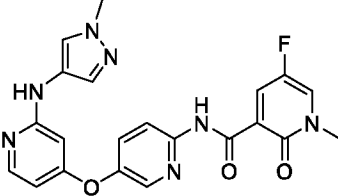
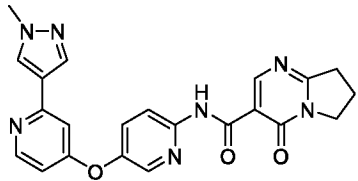
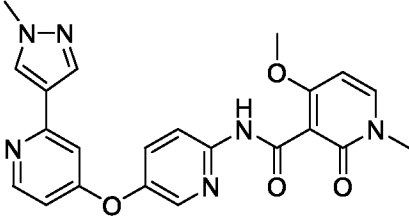
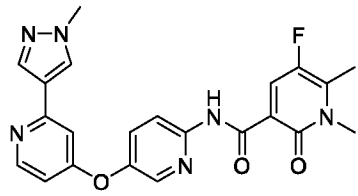
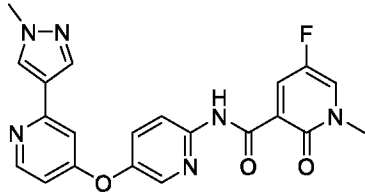
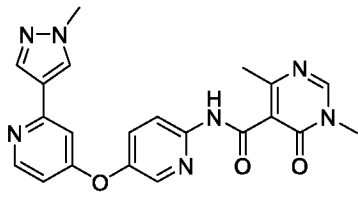
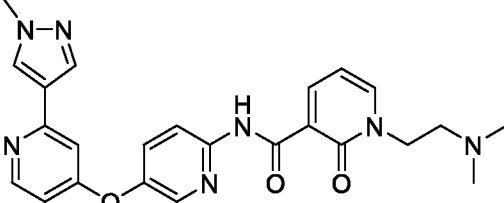
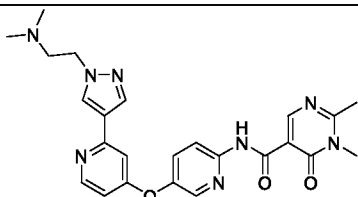
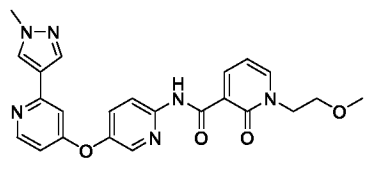
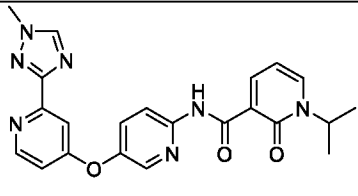
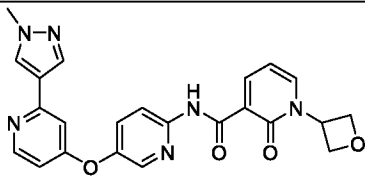
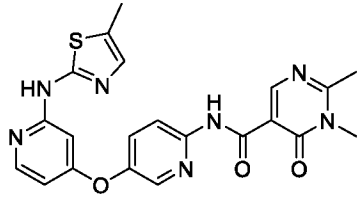
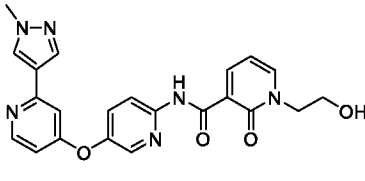
18. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где X представляет собой CR₅; каждый Z₁ и Z₂ независимо представляют собой CR₆; Y₁ представляет собой CR₇; Y₂ представляет собой N или CR₈; Y₃ представляет собой CR₉; W отсутствует; R₁ представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более C₁₋₆ алкилами; R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил; каждый R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила или -O(C₁₋₆ алкила), и по меньшей мере один из R₃ и R₄ представляет собой водород; R₉ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

19. Соединение по п. 18, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или дейтерат, сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где X представляет собой CH; Z₁ и Z₂ оба представляют собой CH; Y₁ представляет собой CH; Y₂ представляет собой N или CH; Y₃ представляет собой CR₉; W отсутствует; R₁ представляет собой пирозолил, необязательно замещенный одним или более C₁₋₆ алкилом; R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил; R₃ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил или -O(C₁₋₆ алкил); R₄ представляет собой водород; R₉ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

30

20. Соединение формулы (I) по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из

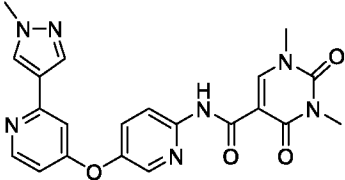
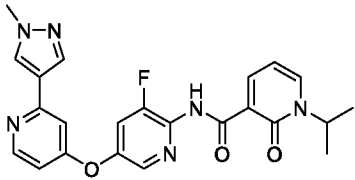
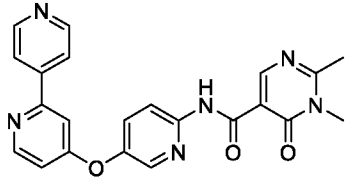
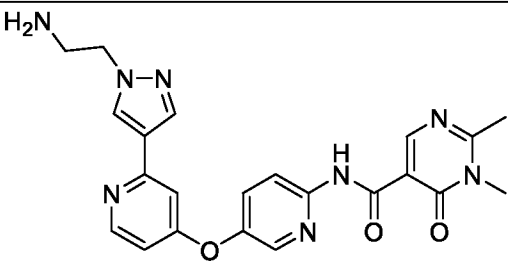
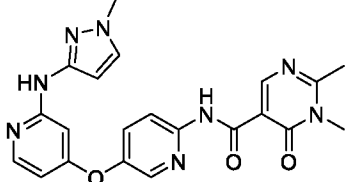
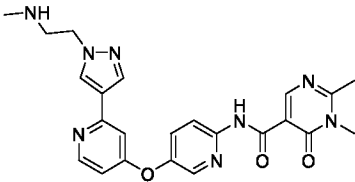
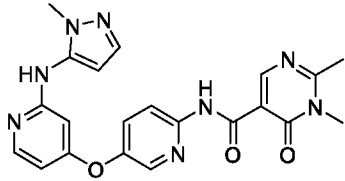
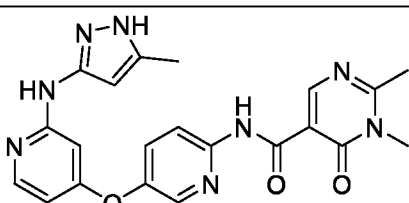
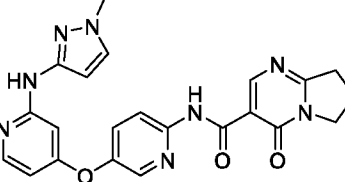
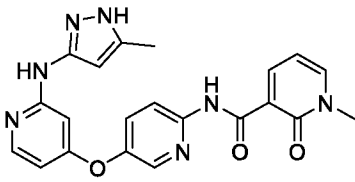
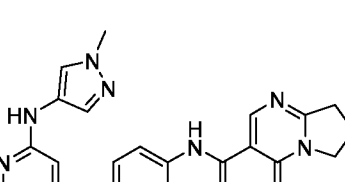
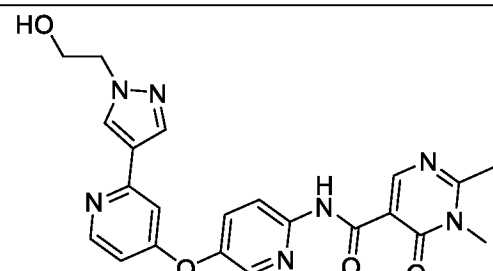
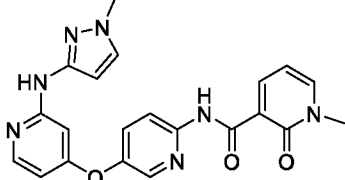
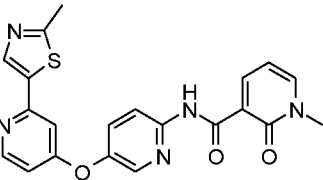
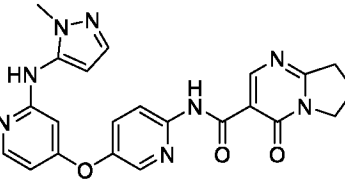
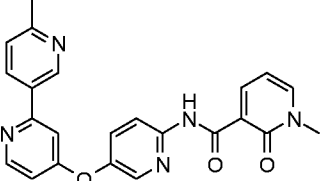
№	Структурная формула	№	Структурная формула
1		69	
2		70	
3		71	
4		72	
5		73	
6		74	
7		75	
8		76	

9		77	
10		78	
11		79	
12		80	
13		81	
14		82	
15		83	
16		84	

17		85	
18		86	
19		87	
20		88	
21		89	
22		90	
23		91	
24		92	

25		93	
26		94	
27		95	
28		96	
29		97	
30		98	
31		99	

32		100	
33		101	
34		102	
35		103	
36		104	
37		105	
38		106	
39		107	

40		108	
41		109	
42		110	
43		111	
44		112	
45		113	
46		114	
47		115	

48		116	
49		117	
50		118	
51		119	
52		120	
53		121	
54		122	
55		123	

56		124	
57		125	
58		126	
59		127	
60		128	
61		129	
62		130	
63		131	

64		132	
65		133	
66		134	
67		135	
68			

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5

22. Применение соединения по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта.

10

23. Применение по п. 22, где указанное заболевание представляет собой рак, аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, метаболическое заболевание, нейродегенеративное заболевание, ожирение или заболевание, связанное с ожирением; предпочтительно рак выбран из солидной опухоли или гематологического

злокачественного новообразования; указанное аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание выбрано из артрита (включая ревматоидный артрит и коллаген-индуцированный артрит), остеоартрита, пигментированного виллонодулярного синовита (PVNS), системной красной волчанки, рассеянного склероза, аутоиммунного нефрита, болезни Крона, астмы или хронической обструктивной болезни легких; и более предпочтительно рак выбран из рака яичников, рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), опухоли головного мозга (включая глиобластому (GBM)), теносиниальной гигантоклеточной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), рака желудка, рака пищевода, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака шейки матки, меланомы, мезотелиомы, мезотелиальной карциномы, рака почки, рака печени, карциномы щитовидной железы, рака головы и шеи, уротелиальной карциномы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, хориокарциномы, карциномы надпочечников, саркомы, лейкоза, лимфомы или миеломы.

15

24. Комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, например антинеопластический агент, включая химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунной контрольной точки и нацеленный терапевтический агент.

20