

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390456 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.28(22) Дата подачи заявки
2019.12.17

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ (ПИРИДИН-2-ИЛ)АМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TGF-БЕТА R1 (ALK5) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

(31) 62/785,616

(32) 2018.12.27

(33) US

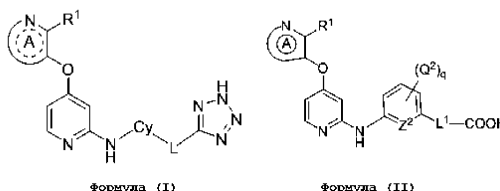
(62) 202191619; 2019.12.17

(71) Заявитель:
НЕКСИС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
У Том Яо-Хсианг, Цзинь Цихой (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим соединениям, композициям и способам, в частности, относящимся к композициям и способам для лечения и/или профилактики нарушения пролиферации, ассоциированного с активностью TGFβR1, такого как злокачественное новообразование или фиброз. Изобретение относится к соединениям формулы (I) и формулы (II), как представлено в настоящем описании, содержащим кислый остаток, повышающий тканевую специфичность в отношении целевых тканей и органов.



Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, фармацевтические комбинации и способы применения этих соединений для лечения состояний, включающих злокачественное новообразование или фиброза.

202390456

A1

A1

202390456

**ПРОИЗВОДНЫЕ (ПИРИДИН-2-ИЛ)АМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TGF-
БЕТА R1 (ALK5) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**
ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к области соединений, фармацевтических композиций и способов, в частности, композиций и способов для лечения нарушения пролиферации клеток, такого как фиброз или злокачественное новообразование, в частности, в тканях и органах, где соединения по изобретению имеют склонность к накоплению в относительно высоких концентрациях из-за своих фармакокинетических свойств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к новым соединениям арилоксипиридинила, содержащим кислый остаток, ингибирующим активность рецептора 1 трансформирующего фактора роста бета (TGF β R1), благодаря кислому остатку имеющим склонность к ограниченному системному распределению и, таким образом, ограничивающим воздействие ингибитора на нецелевые ткани. Соединения можно использовать для лечения таких состояний, как злокачественные новообразования и фиброз, возникающих в пищеварительной системе и тканях пресистемного метаболизма (печени, почках). Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и способам применения соединений для лечения злокачественного новообразования, предпочтительно, рака толстого кишечника, печеночноклеточной карциномы (HCC), рака почки, рака поджелудочной железы, миелодиспластического синдрома (MDS) и рака желудка, и/или фиброза, предпочтительно, фиброза печени и хронической почечной недостаточности.

[0003] Трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета или TGF β) является многофункциональным цитокином, связывающимся с гетеромерными комплексами серин/треониновых киназных рецепторов TGF-бета типа I и типа II и активирующим комплекс рецептора TGF-бета, фосфорилирующим и активирующим SMAD2 и SMAD3, которые затем связываются с SMAD4 и мигрируют в ядро и регулируют экспрессию разных генов-мишеней. Ключевые факторы пути передачи сигнала рецептора TGF-бета включают TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3, TGF β R1, TGF β R2, SMAD, SnoN, SARA, SKI, DAB, TRAP, TAKI, SMIF, E2F4, E2F5, RBL1, RBL2, RBI, TFDPI, TFDPI2, SMURF1, SMURF2, P300, CBP, и JUN. SMAD-опосредованный путь рецептора TGF-бета регулирует различные клеточные процессы, и передача сигнала через путь TGF ассоциирована со злокачественным новообразованием и прогрессированием опухоли при нескольких показаниях (Elliott et. al. (2005) J Clin Oncol 23:2078; Levy et. al. (2006) Cytokine & Growth factor Rev 17:41-58). Существует несколько типов злокачественных новообразований, при которых лиганды TGF, продуцируемые опухолью или стромой в микроокружении опухоли, могут участвовать в прогрессировании опухоли.

[0004] TGF- β 1 ассоциирован с ангиогенезом, метастазированием и неблагоприятным прогнозом при раке предстательной железы человека и раке желудка на поздней стадии (Wikstrom, P., et al. (1998) *Prostate* 37: 19-29; Saito, H. et al. (1999) *Cancer* 86: 1455-1462). При раке молочной железы неблагоприятный прогноз ассоциирован с повышенным TGF- β (Dickson, et al. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:837-841; Kasid, et al. (1987) *Cancer Res.* 47:5733-5738; Daly, et al. (1990) *J. Cell Biochem.* 43:199-211; Barrett-Lee, et al. (1990) *Br. J Cancer* 61:612-617; King, et al. (1989) *J. Steroid Biochem.* 34:133-138; Welch, et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:7678-7682; Walker, et al. (1992) *Eur. J. Cancer* 238:641-644), и индукция TGF- β 1 посредством лечения тамоксифеном (Butta, et al. (1992) *Cancer Res.* 52:4261- 4264) ассоциирована с безуспешностью лечения тамоксифеном при раке молочной железы (Thompson, et al. (1991) *Br. J. Cancer* 63:609-614). Антитела против TGF β 1 ингибируют рост клеток рака молочной железы человека MDA-231 у бестимусных мышей (Arteaga, et al. (1993) *J. Clin. Invest.* 92:2569-2576), это лечение коррелирует с повышением активности естественных киллеров селезенки. Клетки СНО, трансфицированные с использованием латентного TGF β 1, также демонстрировали сниженную активность NK-клеток и повышенный рост опухоли у "голых" мышей (Wallick, et al. (1990) *J. Exp. Med.* 172:1777-1784). Таким образом, TGF- β , секретируемый раком молочной железы, может вызывать эндокринную иммунную супрессию. Показано, что высокие концентрации TGF β 1 в плазме свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе у пациентов с раком молочной железы на поздних стадиях (Anscher, et al. (1993) *N. Engl. J. Med.* 328:1592-1598). Пациенты с высоким циркулирующим TGF перед химиотерапией высокими дозами и аутологичной трансплантацией костного мозга имеют высокий риск веноокклюзионной болезни печени (15-50% всех пациентов с коэффициентом смертности до 50%) и идиопатическим интерстициальным пневмонитом (40-60% всех пациентов). Значение этих результатов состоит в том, что 1) повышенные уровни TGF β в плазме можно использовать для идентификации пациентов, имеющих риск развития заболеваний, и 2) что снижение передачи сигнала TGF β может снижать заболеваемость и смертность при этом распространенном лечении пациентов с раком молочной железы.

[0005] В недавних публикациях также сделаны предположения о том, что передача сигнала TGF β может быть важна для развития резистентности опухолей к стандартной терапии, включая химиотерапию и рецепторные тирозинкиназы (WO2012138783). В частности, при раке толстого кишечника показано, что с помощью конкретной сигнатуры экспрессии генов можно выделить группу пациентов, являющихся резистентными к распространенному лечению первой линии. Эти опухолевые клетки вновь приобретают чувствительность к терапии, если блокировать путь TGF β с использованием TGF β RI-специфического низкомолекулярного ингибитора (Huang, et. al.(2012) *Cell* 151:937-950; Sadanandam et. al. (2013) *Nat Med* 19:619-625; Vermeulen et.al. (2013) *Nat Ned* 19:614-618; Roepman et. al. (2014) 134:552-562).

[0006] Миелодиспластические синдромы (MDS) являются нарушениями гемопоэтической системы в миелоидном компартменте и отличаются неэффективной

продукцией миелоидных клеток. MDS связан с изменениями пути TGF β , представленными сниженными уровнями SMAD7. SMAD7 является ингибиторным SMAD, ингибирующим TGF β -опосредованную передачу сигнала SMAD и расположенным в каскаде ниже лиганд-активированной передачи сигнала через TGF β RI и TGF β RII. Таким образом, считают, что гиперэкспрессия SMAD7 приводит к гиперактивации передачи сигнала TGF β при MDS, и этот фенотип можно реверсировать посредством введения низкомолекулярного ингибитора TGF β RI (Zhou et. al. (2011) Cancer Res. 71:955-963). Аналогично, при глиобластоме (GBM) уровни лиганда TGF β повышены и связаны с прогрессированием заболевания. Показано, что терапевтическое средство на основе антисмыслового олигонуклеотида, AP1002, потенциально активны в случае подгруппы пациентов с GBM (Bogdahn et. al. (2011). Curr Phann Biotechnol). При меланоме активация пути передачи сигнала TGF β также связана с резистентностью к ингибиторам BRAF и MEK (Sun et. al. (2014) Nature. 508:118-122).

[0007] Многие злокачественные клетки секретируют трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), мощный иммуносупрессор, что позволяет предполагать, что продукция TGF β может представлять собой важный механизм избегания опухоли иммунного надзора организма-хозяина (Flavell et. al. (2010) Nat Rev Immunol 10:554-567; Kast et. al. (1999) Leukemia 13:1188-1199). Получение лейкоцитарной субпопуляции с нарушенной передачей сигнала TGF β у несущего опухоль организма-хозяина представляет собой потенциальное средство для иммунотерапии злокачественного новообразования в отдельности или в комбинации с одним или более другими иммунотерапевтическими средствами, например, в комбинации с одним или более ингибиторами PD-1, такими как ниволумаб, пембролизумаб, ингибиторы PD-L1, противоопухолевые вакцины и привлекающие иммунные клетки биспецифические молекулы, такие как IMCgp100. Доклинически показано, что лиганд TGF β , продуцируемый лимфоцитами, антагонистически действуют на иммунный надзор (Donkor et. al. (2012) Development. Oncoimmunology 1:162-171, Donkor et. al. (2011) Cytokine Immunity 35:123-134); доклинически показано, что нарушение этой оси обеспечивает противоопухолевый благоприятный эффект в моделях на мышах и *in vitro* (Zhong et. al. (2010) Cancer Res 16:1191-1205; Petrausch et. al. (2009) J Immunol 183:3682-3689); Wakefield et. al. (2013) Nat. Rev Cancer 13:328-341). Биспецифический слитый белок, связывающийся с TGF β и PD-L1, также демонстрировал синергическую противоопухолевую активность по сравнению со средствами с раздельным связыванием. Lan, et al., *Sci. Transl. Med.* Vol. 10, 17 January 2018. В модели на трансгенных животных с нарушенной передачей сигнала TGF β в Т-клетках можно устранить в норме летальную TGF β -гиперэкспрессирующую лимфому EL4 (Gorelik and Flavell, (2001) Nature Medicine 7(10): 1118-1122). Отрицательная регуляция секреции TGF в опухолевых клетках приводит к восстановлению иммуногенности в организме-хозяине, в то время как нечувствительность Т-клеток к TGF β приводит к ускоренной дифференцировке и аутоиммунитету, элементы которой могут потребоваться

для борьбы с экспрессирующими аутоантиген опухолями у толеризированного организма-хозяина. Иммуносупрессорные эффекты TGF β также связаны с подгруппой пациентов с ВИЧ с более низким, чем предсказанный, иммунным ответом с учетом количеств CD4/CD8 Т-клеток у них (Garba, et al. J. Immunology (2002) 168: 2247-2254). С помощью TGF β -нейтрализующего антитела можно реверсировать эффект в культуре, что свидетельствует о том, что ингибиторы передачи сигнала TGF β можно использовать в реверсировании иммуносупрессии, имеющей место в подгруппе пациентов с ВИЧ.

[0008] На самых ранних стадиях онкогенеза TGF β 1 может действовать как мощный опухолевый супрессор и опосредовать действие некоторых химиопрофилактических средств. Однако, в некоторый момент во время развития и прогрессирования злокачественных неоплазий опухолевые клетки, по-видимому, избегают TGF β -зависимого ингибирования роста параллельно возникновению биоактивного TGF β в микроокружении. Двойная роль TGF β по супрессии/промоции опухоли наиболее четко видна в трансгенной системе, гиперэкспрессирующей TGF β в кератиноцитах. Хотя трансгенные модели являлись более резистентными к образованию доброкачественных повреждений кожи, скорость метастатической трансформации в трансгенных моделях значительно повышалась (Cui, et al (1996) Cell 86(4):531-42).

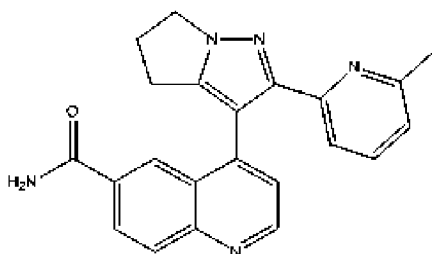
[0009] Продукция TGF β злокачественными клетками в первичных опухолях, по-видимому, повышается с прогрессированием опухоли по стадиям. Исследования многих обширных эпителиальных злокачественных новообразований позволяют предполагать, что повышенная продукция TGF β злокачественными новообразованиями человека происходит как относительно позднее явление в ходе прогрессирования опухоли. Кроме того, этот опухолеассоциированный TGF β обеспечивает опухолевые клетки избирательным преимуществом и способствует прогрессированию опухоли. Эффекты TGF β в отношении взаимодействий клетка/клетка и клетка/строма приводят к более высокой склонности к инвазии и метастазированию. Опухолеассоциированный TGF β может позволять опухолевым клеткам избегать иммунного надзора, т.к. он является мощным ингибитором клональной экспансии активированных лимфоцитов. Показано, что TGF β ингибирует продукцию ангиостатина.

[0010] Способы терапии злокачественных новообразований, такие как лучевая терапия и химиотерапия, индуцируют продукцию активированного TGF β в опухоли, таким образом, приводя к разрастанию злокачественных клеток, резистентных к эффектам TGF β по ингибированию роста. Таким образом, эти противоопухолевые способы лечения повышают риск и ускоряют развитие опухолей с усиленным ростом и инвазивностью. В этом случае средства, нацеленные на TGF β -опосредованную передачу сигнала, могут представлять собой очень эффективную терапевтическую стратегию. Показано, что резистентность опухолевых клеток к TGF β нейтрализует значительную часть цитотоксических эффектов лучевой терапии и химиотерапии, и зависящая от лечения активация TGF β в строме даже может приносить вред, т.к. она может делать микроокружение более благоприятным для прогрессирования опухоли и вносить вклад в

повреждение ткани, приводящее к фиброзу. Разработка ингибиторов передачи сигнала TGF β , вероятно, будет полезной для лечения прогрессирующих злокачественных новообразований при использовании в отдельности или в комбинации с другими способами терапии.

[0011] Кроме того, в этой области известно, что передача сигнала TGF β вносит вклад в фиброзные нарушения, такие как фиброз печени и хроническая почечная недостаточность. См., например, Ueha S, et. al. 2012. Front Immunol. 3:71. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis; Bottinger et al. 2002. J Amer Soc Nephrol. 13:2600. TGF β Signaling in Renal Disease; Trachtman H., et al. 2011. Kidney International 79:1236. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis; и Rosenbloom J, et. al. 2010. Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies. Ann Intern Med 152: 159-166.

[0012] В этой области известны низкомолекулярные ингибиторы TGF β R1 для лечения злокачественного новообразования и/или фиброза. См., например, WO2012/002680, WO2009/022171, WO2004/048382, WO2002/094833 и WO2016/057278. К сожалению, в известных классах ингибиторов нет каких-либо лекарственных средств, достигших одобрения надзорных органов (хотя по меньшей мере одно из них, галунисертиб, остается на стадии исследования), вероятно, из-за разнообразных биологических активностей TGF β R1, что может приводить к токсическим ответам *in vivo* при концентрациях, схожих с концентрациями, необходимыми для терапевтической эффективности.



галунисертиб

[0013] Сохраняется потребность в новых низкомолекулярных ингибиторах TGF β R1, которые можно использовать для лечения нарушений пролиферации клеток, подобных злокачественным новообразованиям и фиброзу, и, в частности, в ингибиторах, имеющих фармакокинетические свойства, которые могут обеспечивать более высокие концентрации в органах или тканях, подлежащих лечению, и более низкие эффективные концентрации в других тканях, вследствие чего можно снижать токсические эффекты в нецелевых тканях. Например, низкомолекулярные ингибиторы можно вводить перорально для лечения злокачественных новообразований пищеварительной системы, где они могут взаимодействовать напрямую с целевыми тканями без необходимости системного распределения. Аналогично, эти соединения могут обладать фармакокинетическими свойствами, заставляющими их преимущественно концентрироваться в целевых органах, таких как печень или почки, что позволяет использовать их для лечения злокачественных

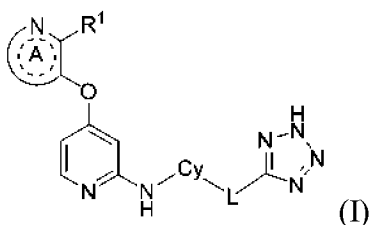
новообразований в этих органах, при этом соединения все равно могут экскретироваться относительно быстро до полного поступления в системный кровоток и, таким образом, не приводят к высоким системным концентрациям лекарственных средств, которые имеют склонность вызывать токсичность где-либо, например, в тканях сердца.

[0014] Изобретение относится к соединениям, ингибирующим $TGF\beta R1$, также известный как $Alk5$, и содержащим кислый остаток в области структуры, где он не мешает связыванию с участком-мишенью. Соединения по изобретению могут являться эффективными, даже если присутствуют лишь периодически; таким образом, длительное время удержания (длительное время полужизни *in vivo*) и поддержание уровней лекарственных средств выше минимальной ингибиторной концентрации (MIC) не обязательно необходимы для достижения терапевтической эффективности, в частности, если соединения по изобретению используют в комбинации с дополнительным противоопухолевым терапевтическим средством, включая ингибитор PD-1 или PD-L1. Таким образом, эти соединения можно использовать для лечения злокачественных новообразований и фиброзных нарушений в целевых тканях, таких как печень, почки и желудочно-кишечный тракт, при этом достигая сниженной токсичности в нецелевых органах или тканях.

[0015] Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что кислый остаток в соединениях формулы (I) и формулы (II) имеет склонность к снижению концентрации лекарственного средства во многих тканях или способствует относительно быстрой экскреции, одновременно приводя к локально эффективным концентрациям, например, в толстом кишечнике, тонком кишечнике, печени и/или почках, таким образом, повышая терапевтический индекс относительно неких ингибиторов $TGF\beta R1$ для использования в этих органах. Повышение терапевтического индекса в этих тканях является особенно предпочтительным в случае перорального введения. Также считают, что кислые соединения активно транспортируются с помощью транспортных полипептидов (например, OATP1, OATP2) в ткани печени и почек, таким образом, приводя к локализованным концентрациям в этих органах, даже если соединения попадают в системный кровоток. Кроме того, т.к. рак толстого кишечника зачастую метастазирует в печень, также ожидают, что соединения по изобретению будут ингибировать метастазирование, вызывая формирование локально высоких концентраций и в тканях толстого кишечника, и в тканях печени. Таким образом, соединения по изобретению можно использовать для лечения рака толстого кишечника, печеночноклеточной карциномы (НСС), рака почки, рака печени и рака желудка, а также фиброза в пищеварительной системе и системах пресистемного метаболизма, в частности, фиброза печени и фиброзных нарушений почек.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, имеющему структуру формулы I:



где:

кольцо А является 5-6-членным гетероароматическим кольцом, необязательно содержащим дополнительный атом азота в качестве члена кольца, необязательно дополнительно замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, фенила, пиридинила и C₃-C₆-циклоалкила, или конденсированным с дополнительным фенильным или пиридиным кольцом;

R¹ выбран из H, галогена, CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из R²;

R² независимо в каждом случае выбран из галогена, -ОН, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы и C₃-C₆-циклоалкила;

Sy является кольцом, выбранным из C₃-C₆-циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца, и необязательно дополнительно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы и C₁-C₄-галогеналкоксигруппы;

L является бивалентным линкером, выбранным из связи, CR₂, -(CR₂)₂₋₄-, -O-(CR₂)₁₋₃- и -(CR₂)_m-X-(CR₂)_n-,

где R в каждом случае независимо выбран из H, F и C₁-C₄-алкила; или две группы R на одном и том же атоме углерода можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

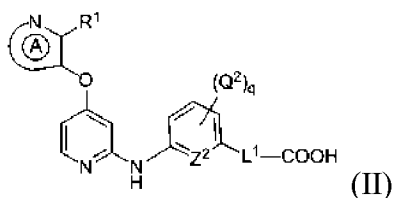
m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2; и

X является 5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца;

или его фармацевтически приемлемой соли.

[0017] В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (II):



где:

кольцо А является 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, необязательно содержащим дополнительный атом азота в качестве члена кольца и необязательно конденсированным с фенильным или пиридиновым кольцом, и кольцо А необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, фенила, пиридина и C₃-C₆-циклоалкила;

R¹ выбран из CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из Q¹;

Q¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы и C₃-C₆ циклоалкила;

L¹ является бивалентным линкером, выбранным из -C(R⁹)₂-, -(C(R¹⁰)₂)₂₋₄-, -O-(C(R¹⁰)₂)₁₋₃- и -(C(R¹⁰)₂)_m-X-C(R¹⁰)₂)_n-;

каждый R⁹ независимо представляет собой C₁-C₂-алкил, или два R⁹ можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из H, F и C₁-C₄-алкила; или две R¹⁰ группы на одном и том же атоме углерода можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

X является пиразолильным, триазолильным или тетразолильным кольцом;

Z² выбран из CH, CQ² и N; и

q представляет собой 0 или 1;

Q² выбран из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы и C₁-C₄-галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемой соли.

[0018] Другие аспекты изобретения относятся к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или формулы (II). В других аспектах изобретение

относится к способам применения соединений и композиций по изобретению для лечения состояний, таких как злокачественное новообразование, как дополнительно представлено в настоящем описании. Дополнительные аспекты изобретения представлены в настоящем описании.

[0019] Хотя они изображены в виде конкретного таутомера, следует понимать, что соединения формулы (I) и формулы (II) включают другие таутомеры, в частности, в остатке тетразольного кольца соединений формулы (I).

[0020] Соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для множества целей. В некоторых вариантах осуществления описанное выше соединение можно использовать в терапии, в частности, терапии для лечения нарушений пролиферации клеток, таких как злокачественные новообразования и фиброзные нарушения, в частности, нарушения желудочно-кишечного тракта или системы пресистемного метаболизма, включая представленные в настоящем описании.

[0021] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или формулы (II), или любой из подформул, представленных в настоящем описании, смешанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

[0022] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики нарушения пролиферации клеток, такого как злокачественное новообразование или фиброз, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), или формулы (II), или любой из подформул, представленных в настоящем описании, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), или формулы (II), или любой из подформул, представленных в настоящем описании. Хотя они подходят для лечения многих нарушений пролиферации клеток, соединения конкретно показаны для использования в лечении злокачественных новообразований, ассоциированных с избыточной активностью $TGF\beta R1$, также известного как $Alk5$, в частности, злокачественных новообразований печени, почек и желудочно-кишечного тракта, где их физико-химические свойства способствуют формированию более высоких локализованных концентраций в этих органах со сниженным воздействием на другие ткани, где есть тенденция к появлению токсических эффектов.

[0023] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или формулы (II), или любой из подформул, представленных в настоящем описании, для производства лекарственного средства. Кислые соединения по изобретению особенно подходят для производства лекарственного средства для использования в лечении злокачественных новообразований, ассоциированных с избыточной активностью $TGF\beta R1$, также известного как $Alk5$, в частности, злокачественных новообразований печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

[0024] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации для лечения и/или профилактики нарушения пролиферации клеток у индивидуума, где

комбинация содержит эффективное количество соединения формулы (I), или формулы (II), или любой из подформул, представленных в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективное количество второго профилактического или терапевтического средства для лечения и/или профилактики нарушения пролиферации клеток, такого как злокачественное новообразование или фиброз, у индивидуума, предпочтительно, индивидуума, у которого диагностирована потребность в лечении такого нарушения. Подходящие вторые терапевтические средства для использования в комбинации с соединениями по изобретению включают низкомолекулярное соединение и терапевтические средства на основе антител, которые можно использовать для лечения тех же соединений, подлежащих лечению соединениями формулы (I), или формулы (II), и их подформулы. Химиотерапевтические средства для использования в таких комбинациях включают 5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, капецитабин, иринотекан, регорафениб, трифлуридин, типирацил, лекарственное средство, направленно воздействующее на VEGF, такое как бевацизумаб, зив-афлиберцепт или рамуцирумаб, или лекарственное средство, направленно воздействующее на EGFR, такое как цетуксимаб или панитумумаб.

[0025] В одном из аспектов комбинация по изобретению содержит соединение формулы (I), или формулы (II), или любой их подформулы, в комбинации с иммуноонкологическим терапевтическим средством, таким как ингибитор PD-1 или PD-L1, или другие известные ингибиторы контрольных точек, которые помогают иммунной системе самого организма распознавать злокачественные клетки и бороться с ними. Ингибиторы контрольных точек помогают иммунной системе индивидуума распознавать и атаковать аномальные клетки, такие как злокачественные клетки, и могут значительно усиливать эффективность химиотерапевтических средств, таких как соединения, представленные в настоящем описании. Подходящие ингибиторы контрольных точек включают биологические средства, а также низкомолекулярные терапевтические средства; их примеры включают ипилимумаб, ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб, пембролизумаб, тислелизумаб и дурвалумаб.

[0026] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики нарушения пролиферации, злокачественного новообразования или фиброза у индивидуума, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества описанной выше комбинации, содержащей соединение формулы (I), или формулы (II), или любой из подформул, представленных в настоящем описании. Кислые соединения по изобретению особенно подходят для лечения злокачественных новообразований, ассоциированных с избыточной активностью TGF β R1, также известного как Alk5, в частности, злокачественных новообразований печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

[0027] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности TGF β R1, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму или приведение клетки, обладающей такой активностью, в контакт с

эффективным количеством соединения формулы (I), или формулы (II), или любой из подформул, представленных в настоящем описании, или фармацевтической композиции или комбинации, содержащей такое соединение.

[0028] Другие аспекты и варианты осуществления изобретения представлены в подробном описании и примерах ниже, или будут очевидны из них.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0029] Если не указано иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают значением, общепринято понятным специалисту в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые ссылаются в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Если определение, приведенное в этом разделе, отличается или иным образом противоречит определению, приведенному в патенте, патентной заявке или другой публикации, включенных в настоящее описание в качестве ссылки, определение, приведенное в этом разделе, обладает приоритетом по отношению к определению, включенному в настоящее описание в качестве ссылки.

[0030] В рамках изобретения термин в единственном числе означает "по меньшей мере один" или "один или более".

[0031] В рамках изобретения термин "индивидуум" относится к животному. В определенных аспектах животное представляет собой млекопитающего. Термин "индивидуум" также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбе, птицам и т.п. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является человеком. В рамках изобретения термин "пациент" относится к человеку.

[0032] В рамках изобретения термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относятся к снижению или супрессии указанного состояния, симптома, нарушения или заболевания или значительному снижению исходной активности биологической активности или процесса.

[0033] В рамках изобретения термин "лечить" или "лечение" любого заболевания или нарушения в одном из вариантов осуществления относится к улучшению заболевания или нарушения (т.е. замедлению, или прекращению, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термин "лечение" относится к облегчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые могут быть неочевидными для пациента. В еще одном варианте осуществления термин "лечение" относится к модуляции заболевания или нарушения физически (например, стабилизации очевидного симптома), физиологически (например, стабилизации физического параметра) или и то, и другое.

[0034] В еще одном варианте осуществления термин "лечение" относится к профилактике или задержке дебюта, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения.

[0035] В рамках изобретения термины в единственном числе, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в отношении формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие и единственное, и множественное число, если в настоящем описании не указано иначе или четко противоречит контексту.

[0036] Термин "необязательно замещенный" означает группу, которая может являться незамещенной или замещенной в одном или более положениях любым одним радикалом или любой комбинацией радикалов, подходящих для замещения на этой группе, или указанными радикалами. Количество, расположение и выбор заместителей должны являться такими, чтобы включать только те заместители, которые, как будет ожидать специалист в области химии, будут достаточно стабильными; таким образом "оксогруппа" не будет заместителем на арильном или гетероарильном кольце, например, и один атом углерода не будет иметь три гидроксид- или амино-заместителя.

[0037] В рамках изобретения "галоген" может являться фтором, хлором, бромом или йодом.

[0038] В рамках изобретения термин "C₁-C₆-алкил" или "C₁₋₆-алкил" означает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода. Если указано разное количество атомов углерода, такое как C₄ или C₃, то определение следует изменить соответствующим образом, например, "C₁-C₄-алкил" будет представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

[0039] В рамках изобретения термин "C₁-C₆-алкоксигруппа" или "C₁₋₆-алкоксигруппа" означает неразветвленную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую 1-6 атомов углерода. Если указано разное количество атомов углерода, такое как C₄ или C₃, то определение следует изменить соответствующим образом, например "C₁-C₄-алкоксигруппа" будет представлять собой метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси и трет-бутоксигруппу.

[0040] В рамках изобретения термин "C₁-C₄-галогеналкил" или "C₁₋₄-галогеналкил" означает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-4 атома углерода, где по меньшей мере один атом водорода заменяют атомом галогена. Количество галогеновых заместителей может составлять от одного до количества атомов водорода на незамещенной алкильной группе. Если указано разное количество атомов углерода, такое как C₆ или C₃, то определение следует изменить соответствующим образом. Таким образом "C₁-C₄-галогеналкил" будет представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, содержащие по меньшей мере один атом водорода, замещенный атомом галогена, например, если галоген является фтором: CF₃CF₂-, (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃, CF₂H-, CF₃CF₂CHCF₃ или CF₃CF₂CF₂CF₂-.

[0041] В рамках изобретения термин "C₃-C₈-циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу из от 3 до 8 атомов углерода.

Примеры таких групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если указано разное количество атомов углерода, такое как C₃-C₆, то определение следует изменить соответствующим образом.

[0042] В рамках изобретения термин "3-6-членный циклический простой эфир" относится к 3-6-членному насыщенному гетероциклическому кольцу, содержащему один атом кислорода в качестве члена кольца, включая оксиран, окситан, тетрагидрофуран и тетрагидропиран. Эти 3-6-членные циклические простые эфиры могут быть замещены группами, подходящими в качестве заместителей на других остатках гетероциклического кольца.

[0043] Термины "4-8-членный гетероциклил", "5-6-членный гетероциклил", "3-10-членный гетероциклил", "3-14-членный гетероциклил", "4-14-членный гетероциклил" и "5-14-членный гетероциклил" относятся, соответственно, к 4-8-членному, 5-6-членному, 3-10-членному, 3-14-членному, 4-14-членному и 5-14-членному гетероциклическим кольцам; если не указано иначе, такие кольца содержат от 1 до 7, от 1 до 5 или от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы в качестве членов кольца, и кольца могут являться насыщенными или частично насыщенными, но не ароматическими. Гетероциклическую группу можно присоединять через гетероатом или атом углерода. Термин "гетероциклил" включает отдельные кольцевые группы, конденсированные кольцевые группы и мостиковые группы. Неограничивающие примеры такого гетероциклила включают пирролидин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидинон, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидротиопиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,4-оксатиан, 8-аза-бицикло[3.2.1]октан, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3-окса-8-аза-бицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]октан, 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гептан, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гептан, азетидин, этилендиоксогруппу, окситан или тиазол. Предпочтительные гетероциклы или гетероциклические группы представляют собой 5-членные насыщенные кольца, содержащие один гетероатом, выбранный из N, O и S, и 6-членные насыщенные кольца, содержащие один или два гетероатома, не являющиеся смежными и выбранные из N, O и S.

[0044] В рамках изобретения термин "циклический простой эфир" относится к гетероциклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один атом кислорода в качестве члена кольца. Как правило, термин относится к гетероциклическому кольцу, содержащему только один атом кислорода в качестве члена кольца. Конкретные примеры циклических простых эфиров включают окситан или окситанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и т.п. Циклические простые эфиры могут быть замещены одной или более группами, подходящими в качестве заместителей на гетероциклических кольцах.

[0045] "Гетероарил" является полностью ненасыщенным (ароматическим) кольцом. Термин "гетероарил" относится к 5-14-членной моноциклической, или бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из N, O или S. Как правило, гетероарил является 5-10-членным кольцом или

кольцевой системой (например, 5-7-членной моноциклической группой или 8-10-членной бициклической группой), зачастую - 5-6-членным кольцом. Типичные гетероарильные группы включают фуран, изотиазол, тиадиазол, оксадиазол, индазол, индол, хинолин, 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-(1,2,4-триазолил), 4- или 5-(1,2,3-триазолил), тетразолил, триазин, пиримидин, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2- пиразинил и 2-, 4- или 5-пиримидинил.

[0046] Термин "гидроксигруппа" или "гидроксил" относится к группе -ОН.

[0047] В рамках изобретения термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным группам в неразветвленной, разветвленной или циклической конфигурации или любой их комбинации, и, в частности, предусмотренные алкильные группы включают группы, содержащие десять или менее атомов углерода, в частности, 1-6 атомов углерода, и низшие алкильные группы, содержащие 1-4 атома углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, циклопропилметил и т.д.

[0048] Алкильные группы могут являться незамещенными, или они могут быть замещены в той степени, что такая замена имеет смысл с точки зрения химии. Типичные заместители включают, в качестве неограничивающих примеров, галоген, =O, =N-CN, =N-OR^a, =NR^a, -OR^a, -NR^a₂, -SR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^a₂, -NR^aSO₂R^a, -NR^aCONR^a₂, -NR^aCOOR^a, -NR^aCOR^a, -CN, -COOR^a, -CONR^a₂, -OOCR^a, -COR^a и -NO₂, где каждый R^a независимо представляет собой H, C₁-C₈-алкил, C₂-C₈-гетероалкил, C₃-C₈-гетероциклил, C₄-C₁₀-гетероциклоалкил, C₁-C₈-ацил, C₂-C₈-гетероацил, C₂-C₈-алкенил, C₂-C₈-гетероалкенил, C₂-C₈-алкинил, C₂-C₈-гетероалкинил, C₆-C₁₀-арил или C₅-C₁₀-гетероарил, и каждый R^a необязательно замещен галогеном, =O, =N-CN, =N-OR^b, =NR^b, OR^b, NR^b₂, SR^b, SO₂R^b, SO₂NR^b₂, NR^bSO₂R^b, NR^bCONR^b₂, NR^bCOOR^b, NR^bCOR^b, CN, COOR^b, CONR^b₂, OOCR^b, COR^b и NO₂, где каждый R^b независимо представляет собой H, C₁-C₈-алкил, C₂-C₈-гетероалкил, C₃-C₈-гетероциклил, C₄-C₁₀-гетероциклоалкил, C₁-C₈-ацил, C₂-C₈-гетероацил, C₂-C₈-алкенил, C₆-C₁₀-арил или C₅-C₁₀-гетероарил. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы также могут быть замещены C₁-C₈-ацилом, C₂-C₈-гетероацилом, C₆-C₁₀-арилом или C₅-C₁₀-гетероарилом, каждый из которых может быть замещен заместителями, подходящими для конкретной группы. Если группа заместителя содержит две группы R^a или R^b на одном или смежных атомах (например, -NR^b₂, или -NR^b-C(O) R^b), две группы R^a или R^b, необязательно, можно учитывать вместе с группой заместителя, к которой они присоединены, получая кольцо, содержащее 5-8 членов, которые могут быть замещены так, как разрешено для самих R^a или R^b, и могут содержать дополнительный гетероатом (N, O или S) в качестве члена кольца.

[0049] В рамках изобретения термин "алкенил" относится к алкилу, как определено выше, содержащему по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Таким образом, в частности, предусмотренные

алкенильные группы включают неразветвленные, разветвленные или циклические алкенильные группы, содержащие от двух до десяти атомов углерода (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и т.д.) или 5-10 атомов в случае циклических алкенильных групп. Алкенильные группы необязательно замещены группами, подходящими для алкильных групп, как указано в настоящем описании.

[0050] Аналогично, в рамках изобретения термин "алкинил" относится к алкилу или алкенилу, как определено выше, содержащему по меньшей мере два (предпочтительно, три) атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В частности, предусмотренные алкинилы включают неразветвленные, разветвленные или циклические алкины, содержащие всего от двух до десяти атомов углерода (например, этинил, пропирил, бутирил, циклопропилэтирил и т.д.). Алкинильные группы необязательно замещены группами, подходящими для алкильных групп, как указано в настоящем описании.

[0051] В рамках изобретения термин "циклоалкил" относится к циклическому алкану (т.е. в котором цепь атомов углерода углеводорода образует кольцо), предпочтительно, включающему от трех до восьми атомов углерода. Таким образом, примеры циклоалканов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкилы также включают одну или две двойные связи, образующие "циклоалкенильные" группы. Циклоалкильные группы необязательно замещены группами, подходящими для алкильных групп, как указано в настоящем описании.

[0052] В рамках изобретения термин "арил" или "ароматический остаток" относится к ароматической кольцевой системе, которая может дополнительно включать один или более неуглеродных атомов. Они, как правило, являются 5-6-членными изолированными кольцами или 8-10-членными бициклическими группами и могут являться замещенными. Таким образом, предусмотренные арильные группы включают (например, фенил, нафтил и т.д.) и пиридил. Дополнительные предусмотренные арильные группы можно конденсировать (т.е. ковалентно связывать с 2 атомами на первом ароматическом кольце) с одной или двумя 5- или 6-членными арильными или гетероциклическими группами, и, таким образом, их обозначают как "конденсированный арил" или "конденсированная ароматическая группа".

[0053] Ароматические группы, содержащие один или более гетероатомов (как правило, N, O или S) в качестве членов кольца, можно обозначать как гетероарильные или гетероароматические группы. Типичные гетероароматические группы включают моноциклические 5-6-членные ароматические группы, такие как пиридил, пиримидил, пиазинил, тиенил, фуранил, пирролил, пиазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, изоксазолил и имидазолил и конденсированные бициклические остатки, образованные посредством конденсации одной из этих моноциклических групп с фенильным кольцом или любой из гетероароматических моноциклических групп с образованием 8-10-членной бициклической группы, такой как индолил, бензимидазолил, индазолил, бензотриазолил,

изохинолил, хинолил, бензотиазолил, бензофуранил, пиразолопиридил, пиразолопиримидил, хиназолил, хиноксалинил, циннолинил и т.п. В это определение входит любая моноциклическая или конденсированная кольцевая бициклическая система, имеющая характеристики ароматичности в терминах распределения электронов по всей кольцевой системе. Оно также включает бициклические группы, где по меньшей мере кольцо, напрямую присоединенное к остальной части молекулы, имеет характеристики ароматичности. Как правило, кольцевые системы содержат 5-12 атомов-членов кольца. Предпочтительные гетероарильные группы являются 5-6-членными кольцами.

[0054] В рамках изобретения термины "гетероцикл", "циклогетероалкил" и "гетероциклические остатки" используют в настоящем описании взаимозаменяемо, и они относятся к любому соединению, в котором множество атомов образует кольцо с помощью множества ковалентных связей, где кольцо включает по меньшей мере один иной атом, чем атом углерода, в качестве члена кольца. В частности, предусмотренные гетероциклические кольца включают 5- и 6-членные кольца с азотом, серой или кислородом в качестве неуглеродных атомов (например, имидазол, пиррол, триазол, дигидропиримидин, индол, пиридин, тиазол, тетразол и т.д.). Как правило, эти кольца содержат 0-1 атом кислорода или серы, по меньшей мере один и, как правило, 2-3 атома углерода и до четырех атомов азота в качестве членов кольца. В рамках изобретения дополнительные предусмотренные гетероциклы можно конденсировать (т.е. ковалентно связывать с двумя атомами на первом гетероциклическом кольце) с одним или двумя карбоциклическими кольцами или гетероциклами, и, таким образом, их обозначают как "конденсированный гетероцикл", или "конденсированное гетероциклическое кольцо", или "конденсированные гетероциклические остатки". Если кольцо является ароматическим, его можно обозначать в настоящем описании как "гетероарил" или гетероароматические группы.

[0055] Гетероциклические группы, не являющиеся ароматическими, могут быть замещены группами, подходящими для заместителей алкильных групп, как указано выше.

[0056] Арильные и гетероарильные группы могут быть замещены, при возможности. Подходящие заместители включают, в качестве неограничивающих примеров, галоген, $-OR^a$, $-NR^a_2$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^a_2$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aCONR^a_2$, $-NR^aCOOR^a$, $-NR^aCOR^a$, $-CN$, $-COOR^a$, $-CONR^a_2$, $-OOCR^a$, $-COR^a$ и $-NO_2$, где каждый R^a независимо представляет собой H, C_1 - C_8 -алкил, C_2 - C_8 -гетероалкил, C_3 - C_8 -гетероциклил, C_4 - C_{10} -гетероциклоалкил, C_1 - C_8 -ацил, C_2 - C_8 -гетероацил, C_2 - C_8 -алкенил, C_2 - C_8 -гетероалкенил, C_2 - C_8 -алкинил, C_2 - C_8 -гетероалкинил, C_6 - C_{10} -арил или C_5 - C_{10} -гетероарил, и каждый R^a необязательно замещен галогеном, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR^b$, $=NR^b$, OR^b , NR^b_2 , SR^b , SO_2R^b , $SO_2NR^b_2$, $NR^bSO_2R^b$, $NR^bCONR^b_2$, NR^bCOOR^b , NR^bCOR^b , CN , $COOR^b$, $CONR^b_2$, $OOCR^b$, COR^b и NO_2 , где каждый R^b независимо представляет собой H, C_1 - C_8 -алкил, C_2 - C_8 -гетероалкил, C_3 - C_8 -гетероциклил, C_4 - C_{10} -гетероциклоалкил, C_1 - C_8 -ацил, C_2 - C_8 -гетероацил, C_2 - C_8 -алкенил, C_6 - C_{10} -арил или C_5 - C_{10} -гетероарил. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы также могут быть замещены C_1 - C_8 -ацилом, C_2 - C_8 -гетероацилом, C_6 -

C₁₀-арилом или C₅-C₁₀-гетероарилом, каждый из которых может быть замещен заместителями, подходящими для конкретной группы. Если группа заместителя содержит две группы R^a или R^b на одном или смежных атомах (например, -NR^b₂, или -NR^b-C(O)R^b), две группы R^a или R^b необязательно можно учитывать вместе с группой заместителя, к которой они присоединены, получая кольцо, содержащее 5-8 членов, которые могут быть замещены, как разрешено для самих R^a или R^b, и могут содержать дополнительный гетероатом (N, O или S) в качестве члена кольца.

[0057] В рамках изобретения термин "алкоксигруппа" относится к углеводородной группе, соединенной через атом кислорода, например, -O-Нс, где углеводородная часть Нс может содержать любое количество атомов углерода, как правило, 1-10 атомов углерода, может дополнительно включать двойную или тройную связь и может включать один или два атома кислорода, серы или азота в алкильных цепях и может быть замещен арильными, гетероарильными, циклоалкильными и/или гетероциклическими группами. Например, подходящие алкоксигруппы включают метокси-, этокси-, пропилокси-, изопропокси-, метоксиэтокси-, бензилокси-, аллилоксигруппу и т.п. Аналогично, термин "алкилтио" относится к алкилсульфидам общей формулы -S-Нс, где углеводородная часть Нс является такой, как описано для алкоксигрупп. Например, предусмотренные алкилтиогруппы включают метилтио-, этилтио-, изопропилтио-, метоксиэтилтио-, бензилтио-, аллилтиогруппы и т.п.

[0058] В рамках изобретения термин "амино" относится к группе -NH₂. Термин "алкиламино" относится к аминогруппам, в которых один или оба атома водорода заменены углеводородной группой Нс, как описано выше, где азот аминогруппы "N" может быть замещен одной или двумя группами Нс, как описано выше для алкоксигрупп. Примеры алкиламиногрупп включают метиламино-, диметиламино-, этиламино-, диэтиламиногруппу и т.д. Кроме того, термин "замещенная аминогруппа" относится к аминогруппам, в которых один или оба атома водорода заменены углеводородной группой Нс, как описано выше, где азот аминогруппы "N" может быть замещен одной или двумя группами Нс, как описано выше для алкоксигрупп.

[0059] В рамках изобретения термин "ацил" относится к группе формулы -C(=O)-D, где D представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл, как описано выше. Типичными примерами являются группы, где D является C₁-C₁₀-алкилом, C₂-C₁₀-алкенилом или -алкинилом или фенилом, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления D может являться H, Me, Et, изопропилом, пропилом, бутилом, C₁-C₄-алкилом, замещенным-OH, -OMe или NH₂, фенилом, галогенфенилом, алкилфенилом и т.п.

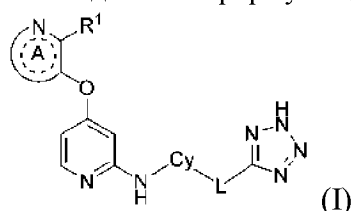
[0060] В рамках изобретения термин "арилокси" относится к арильной группе, соединенной с атомом кислорода, где арильная группа может быть дополнительно замещена. Например, подходящие арилоксигруппы включают фенилоксигруппу и т.д. Аналогично, в рамках изобретения термин "арилтио" относится к арильной группе,

соединенной с атомом серы, где арильная группа может быть дополнительно замещена. Например, подходящие арилтиогруппы включают фенилтиогруппу и т.д.

[0061] Углеводородная часть каждой алкоксигруппы, алкилтиогруппы, алкиламиногруппы и арилоксигруппы и т.д. может быть замещена, при необходимости, соответствующим углеводородным остатком.

[0062] Следующие пронумерованные варианты осуществления типичны для некоторых аспектов изобретения:

1. Соединение формулы (I):



где:

кольцо А является 5-6-членным гетероароматическим кольцом, необязательно содержащим дополнительный атом азота в качестве члена кольца, необязательно конденсированным с дополнительным фенильным или пиридиновым кольцом, и необязательно дополнительно замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, фенила, пиридина и C₃-C₆-циклоалкила;

R¹ выбран из H, галогена, CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из R²;

R² в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы и C₃-C₆-циклоалкила;

Sy является кольцом, выбранным из C₃-C₆-циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца, и необязательно дополнительно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы и C₁-C₄-галогеналкоксигруппы;

L является бивалентным линкером, выбранным из связи, CR₂, -(CR₂)₂₋₄, -O-(CR₂)₁₋₃ и -(CR₂)_m-X-(CR₂)_n,

где R в каждом случае независимо выбран из H, F и C₁-C₄-алкила; или группы две R на одном и том же атоме углерода можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2; и

X является 5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по варианту осуществления 1, где R¹ выбран из C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкилв, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкилв, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из R²;

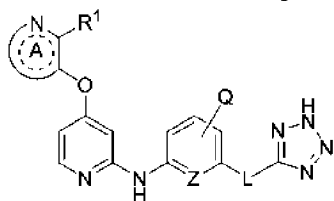
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2, где R¹ является метилом, фенилом или 2-пиридином; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где Су является кольцом, выбранным из фенила и пиридина, и необязательно дополнительно замещено группой, выбранной из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы и C₁-C₄-галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по варианту осуществления 4, имеющее формулу



где Z является CH или N, и Q выбран из H, Me, CF₃, OMe и галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, где L является бивалентным линкером, выбранным из CR₂, -(CR₂)₂₋₄-, -O-(CR₂)₁₋₃-, и -(CR₂)_m-X-(CR₂)_n-;

или его фармацевтически приемлемая соль.

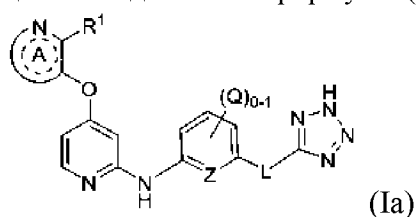
7. Соединение по варианту осуществления 6, где R в каждом случае независимо выбран из H, F и Me;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по варианту осуществления 6, где L выбран из CH₂, -CH₂CH₂-, C(Me)₂-, -CHMe-, -OCH₂-, -CH₂CF₂-, -CF₂CH₂-, -CMe₂CH₂- и -CH₂CMe₂-;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, являющееся соединением формулы (Ia):



где Q в каждом случае независимо выбран из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила и C₁-C₄-алкоксигруппы; и

Z является CH, CQ или N;

или его фармацевтически приемлемая соль.

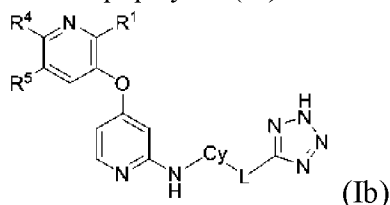
10. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, где кольцо A является пиридином или пирозолином и необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы и C₃-C₆-циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по варианту осуществления 1, где R¹ является пиридином, фенилом, метилом, тетрагидрофуранилом или тетрагидропиранилом и необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из R²;

или его фармацевтически приемлемая соль. Предпочтительно, в этих вариантах осуществления R¹ является 2-пиридином, метилом или фенилом.

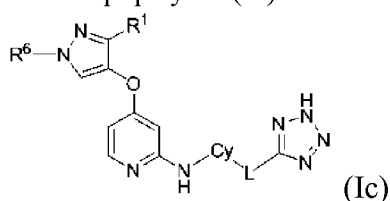
12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10, являющееся соединением формулы (Ib):



где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из H, галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, фенила и пиридина; или R⁴ и R⁵ можно учитывать вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, получая фенильное кольцо, конденсированное с пиридиновым кольцом, к которому присоединены R⁴ и R⁵;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10, являющееся соединением формулы (Ic):



где R^6 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по варианту осуществления 13, где R^6 выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила; или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, где L представляет собой $[Cu]-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n-$, где [Cu] указывает, в каком месте L присоединен к группе Cu;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2; и

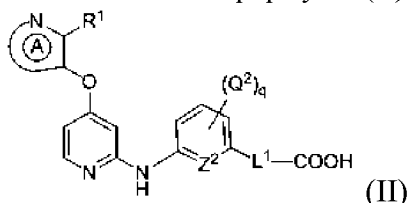
X представляет собой тетразолильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-15, где L представляет собой CH_2 , $C(Me)_2$, $-OCH_2-[T]$, $-CH_2CH_2-$, $-C(Me)_2CH_2-[T]$, $-CH_2C(Me)_2-[T]$ или $-CF_2CH_2-[T]$, где [T] указывает на то, какой конец L присоединен к тетразольному кольцу в формуле (I); или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение выбрано из соединений из примеров 12-33, 44-65, 67 и 175-216; или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение формулы (II):



где:

кольцо A является 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, необязательно содержащим дополнительный атом азота в качестве члена кольца и необязательно конденсированным с фенильным или пиридиным кольцом, и кольцо A необязательно замещено одним или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы, фенила, пиридина и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^1 выбран из CN, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы, C_3 - C_6 -циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы, C_3 - C_6 -циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из Q^1 ;

Q^1 в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы и C_3 - C_6 -циклоалкила;

L^1 является бивалентным линкером, выбранным из $-C(R^9)_2-$, $-(C(R^{10})_2)_{2-4}-$, $-O-(C(R^{10})_2)_{1-3}-$, и $-(C(R^{10})_2)_m-X-C(R^{10})_2)_n-$;

каждый R^9 независимо представляет собой C_1 - C_2 -алкил, или два R^9 можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H, F и C_1 - C_4 алкила; или две группы R^{10} на одном и том же атоме углерода можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

X является пиразолильным, триазолильным или тетразолильным кольцом;

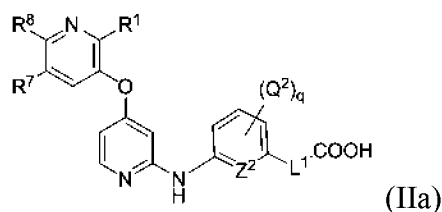
Z^2 выбран из CH, CQ^2 и N; и

q представляет собой 0 или 1;

Q^2 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы и C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

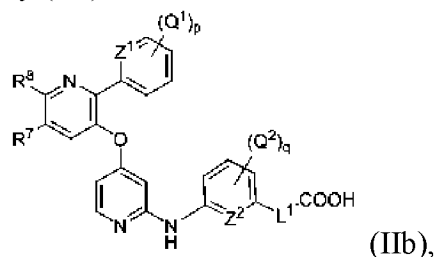
19. Соединение по варианту осуществления 18, где соединение имеет формулу (IIa):



R^7 и R^8 независимо выбраны из H, галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы, фенила и пиридинила; или R^7 и R^8 можно учитывать вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, получая фенильное кольцо, конденсированное с пиридилильным кольцом, к которому присоединены R^7 и R^8 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по варианту осуществления 18 или 19, где соединение имеет формулу (IIb):



где Z^1 выбран из CH и N;

p представляет собой 0, 1 или 2; и

каждый Q^1 независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы и C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-20, где L^1 представляет собой $C(Me)_2$, $-OCH_2-[C]$, $-CH_2CH_2-$, $-C(Me)_2CH_2-[C]$, $-CH_2C(Me)_2-[C]$ или $-CF_2CH_2-[C]$, где $[C]$ указывает на то, какой конец L присоединен к карбоновой кислоте в формуле (II), или (IIa), или (IIb);

или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-20, где L^1 представляет собой $-(CR^{10}_2)_m-X-(CR^{10}_2)_n-$, где m представляет собой 1, и n представляет собой 1; или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому из вариантов осуществления 19-22, где каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H и Me; или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из вариантов осуществления 19-23, где Z^2 является CH или N; или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-24, где Z^2 является CH; или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по варианту осуществления 18, выбранное из соединений из примеров 1, 4-7, 10-11, 34-37, 39-41, 43, 66, 68, 70-110, 115-116, 118-174 и 217; или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение, выбранное из соединений из примеров 1-217;

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, смешанное с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

29. Способ лечения злокачественного новообразования или фиброза, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-27 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 28.

30. Способ по варианту осуществления 29, являющийся способом лечения рака толстого кишечника, печеночноклеточной карциномы (НСС), рака почки, рака печени, рака желудка или фиброза в печени или почке.

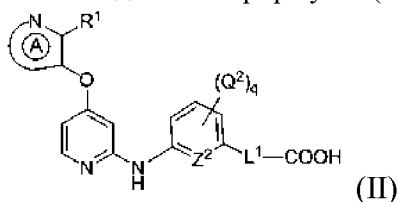
31. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-27 для применения в терапии.

32. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-27 для производства лекарственного средства.

33. Фармацевтическая комбинация, содержащая эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления 1-27 и дополнительное терапевтическое средство.

[0063] Дополнительный набор вариантов осуществления изобретения включают следующие:

1А. Соединение формулы (II):



где:

кольцо А является 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, необязательно содержащим дополнительный атом азота в качестве члена кольца и необязательно конденсированным с фенильным или пиридиным кольцом, и кольцо А необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, фенила, пиридина, 4-6-членного циклического простого эфира и C₃-C₆-циклоалкила;

R¹ выбран из CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из Q¹;

Q¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, CN, -OH, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы и C₃-C₆-циклоалкила;

L¹ является бивалентным линкером, выбранным из -C(R⁹)₂-, -(C(R¹⁰)₂)₂₋₄-, -O-(C(R¹⁰)₂)₁₋₃- и -(C(R¹⁰)₂)_m-X-C(R¹⁰)₂)_n-;

каждый R⁹ независимо представляет собой C₁-C₂-алкил или галоген, или два R⁹ можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из H, F и C₁-C₄-алкила; или две группы R¹⁰ на одном и том же атоме углерода можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

X является пиразолильным, триазолильным или тетразолильным кольцом;

Z² выбран из CH, CQ² и N; и

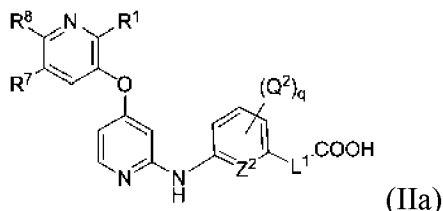
q представляет собой 0 или 1;

Q^2 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы и C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В примерах по варианту осуществления 1А кольцо А представляет собой пиридинил или пирозолил.

2А. Соединение по варианту осуществления 1А, где соединение имеет формулу (IIa):



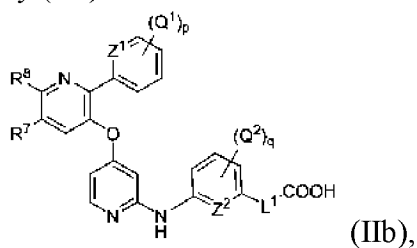
где:

R^7 и R^8 независимо выбраны из H, галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы, фенила и пиридинила; или R^7 и R^8 можно учитывать вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, получая фенильное кольцо, конденсированное с пиридинильным кольцом, к которому присоединены R^7 и R^8 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительно, в этом варианте осуществления 2А каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 -алкила. В одном из примеров по варианту осуществления 2А R^1 выбран из метила, фенила, пиридинила и тетрагидропиранила.

3А. Соединение по варианту осуществления 1А или 2А, где соединение имеет формулу (IIb):



где Z^1 выбран из CH и N;

p представляет собой 0, 1 или 2; и

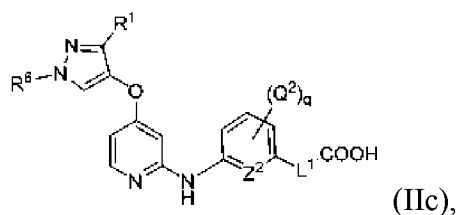
каждый Q^1 независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы и C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительно, в варианте осуществления 3А каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 -алкила.

4А. Соединение по варианту осуществления 1А или 2А, где R^1 выбран из CN, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и 5-6-членного гетероцикла, содержащего N, O или S в качестве члена кольца; или его фармацевтически приемлемая соль.

5A. Соединение по варианту осуществления 1A, где соединение имеет формулу (IIc):



где R^6 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из примеров по варианту осуществления 5A, R^1 выбран из метила, фенила, пиридинила и тетрагидропиранила.

6A. Соединение по любому из вариантов осуществления 1A-5A, где L^1 представляет собой $C(Me)_2$, $-OCH_2-[C]$, $-CH_2CH_2-$, $-C(Me)_2CH_2-[C]$, $-CH_2C(Me)_2-[C]$ или $-CF_2CH_2-[C]$, где $[C]$ указывает на то, какой конец L присоединен к карбоновой кислоте в формуле (II), или (IIa), или (IIb);

или его фармацевтически приемлемая соль.

7A. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5A, где L^1 представляет собой $-(CR^{10}_2)_m-X-(CR^{10}_2)_n-$, где m представляет собой 1, и n представляет собой 1; или его фармацевтически приемлемая соль.

8A. Соединение по любому из вариантов осуществления 1A-4A, где каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, Me и Et; или его фармацевтически приемлемая соль.

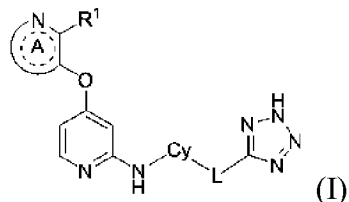
9A. Соединение по любому из вариантов осуществления 1A-8A, где Z^2 является CH или N; или его фармацевтически приемлемая соль.

10A. Соединение по варианту осуществления 9A, где Z^2 является CH; или его фармацевтически приемлемая соль.

11A. Соединение по варианту осуществления 10A, где R^1 является Me, и L^1 является $-C(Me)_2-$, или его фармацевтически приемлемая соль.

12A. Соединение по варианту осуществления 1A, выбранное из соединений из примеров 1, 4-7, 10-11, 34-37, 39-41, 43, 66, 68, 70-110, 115-116, 118-174 и 217; или его фармацевтически приемлемая соль.

13A. Соединение формулы (I):



где:

кольцо A является 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, необязательно содержащим дополнительный атом азота в качестве члена кольца и необязательно конденсированным с фенильным или пиридинильным кольцом, и кольцо A необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 -алкила,

С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкоксигруппы, С₁-С₄-галогеналкоксигруппы, фенила, пиридинила, 4-6-членного циклического простого эфира и С₃-С₆-циклоалкила;

R¹ выбран из Н, галогена, CN, С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкоксигруппы, С₁-С₄-галогеналкоксигруппы, С₃-С₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкоксигруппы, С₁-С₄-галогеналкоксигруппы, С₃-С₆-циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из R²;

R² в каждом случае независимо выбран из галогена, CN, -ОН, С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкоксигруппы, С₁-С₄-галогеналкоксигруппы и С₃-С₆ циклоалкила;

Су является кольцом, выбранным из С₃-С₆-циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца, и необязательно дополнительно замещенным одной или двумя группами, выбранными из галогена, С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкоксигруппы и С₁-С₄-галогеналкоксигруппы;

L является бивалентным линкером, выбранным из связи, CR₂, -(CR₂)₂₋₄-, -O-(CR₂)₁₋₃- и -(CR₂)_m-X-(CR₂)_n-,

где R в каждом случае независимо выбран из Н, F и С₁-С₄-алкила; или две группы R на одном и том же атоме углерода можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2; и

X является 5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Зачастую в варианте осуществления 13A R¹ является метилом, фенилом, пиридином или тетрагидропиранилом. Предпочтительно, кольцо A является пиридином или пирозолом. Кроме того, предпочтительно, Су является фенильным или пиридиновым кольцом, и в некоторых вариантах осуществления группы -NH и -L, приведенные в формуле (I), находятся в мета-ориентации (1,3-дизамещенные).

14A. Соединение по варианту осуществления 13A, где R¹ выбран из С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкоксигруппы, С₁-С₄-галогеналкоксигруппы, С₃-С₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкоксигруппы, С₁-С₄-галогеналкоксигруппы, С₃-С₆-циклоалкила, 5-6-членного

гетероциклила, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из R^2 ;

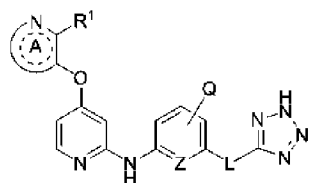
или его фармацевтически приемлемая соль.

15A. Соединение по варианту осуществления 13A или 14A, где R^1 является метилом, фенилом или 2-пиридином; или его фармацевтически приемлемая соль.

16A. Соединение по любому из вариантов осуществления 13A-15A, где Су является кольцом, выбранным из фенила и пиридина, и необязательно дополнительно замещен группой, выбранной из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, и C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

17A. Соединение по варианту осуществления 16A, имеющее формулу



где Z является CH или N, и Q выбран из H, Me, CF_3 , OMe и галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном примере варианта осуществления 17A кольцо A является пиридином или пирозолом. Во многих примерах таких соединений R^1 выбран из метила, фенила и 2-пиридина.

18A. Соединение по любому из вариантов осуществления 13A-17A, где L является бивалентным линкером, выбранным из CR_2 , $-(CR_2)_{2-4}$, $-O-(CR_2)_{1-3}$ и $-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

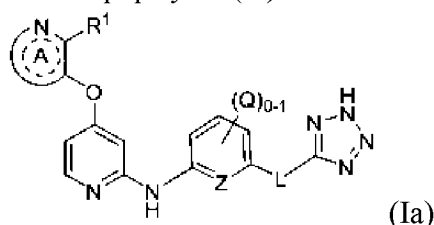
19A. Соединение по варианту осуществления 18A, где R в каждом случае независимо выбран из H, F и Me;

или его фармацевтически приемлемая соль.

20A. Соединение по варианту осуществления 19A, где L выбран из CH_2 , $-CH_2CH_2-$, $C(Me)_2$, $-CHMe-$, $-OCH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CMe_2CH_2-$ и $-CH_2CMe_2-$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

21A. Соединение по любому из вариантов осуществления 13A-20A, являющееся соединением формулы (Ia):



где Q в каждом случае независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_1 - C_4 -алкоксигруппы; и

Z является CH, CQ или N;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительных вариантах осуществления соединений по варианту осуществления 21А кольцо А является пиразолильным или пиридилильным кольцом, и зачастую R^1 выбран из метила, фенила и пиридинила.

22А. Соединение по любому из вариантов осуществления 13А-21А, где кольцо А представляет собой пиридинил или пиразолил и необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы и C_3 - C_6 -циклоалкила;

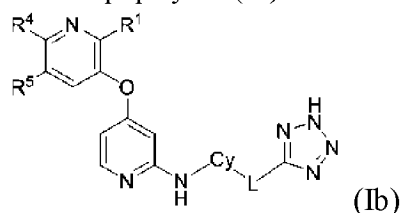
или его фармацевтически приемлемая соль.

23А. Соединение по варианту осуществления 13А, где R^1 является пиридилином, фенилом, тетрагидрофуранилом или тетрагидропиранилом и необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из R^2 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительно, если R^1 является пиридилином, он необязательно замещен 2-пиридилильной группой, содержащей кольцо N пиридина, смежное (орто-положение) с кольцом А.

24А. Соединение по любому из вариантов осуществления 13А-23А, являющееся соединением формулы (Ib):

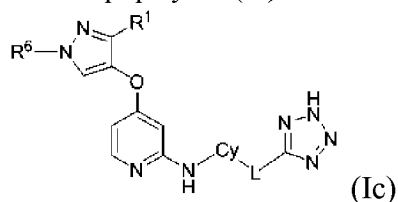


где R^4 и R^5 независимо выбраны из H, галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы, фенила и пиридинила; или R^4 и R^5 можно учитывать вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, получая фенильное кольцо, конденсированное с пиридилильным кольцом, к которому присоединены R^4 и R^5 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительных вариантах осуществления соединений по варианту осуществления 24А, R^4 и R^5 независимо выбраны из H, галогена, метила, этила и циклопропила. В этих вариантах осуществления, предпочтительно, R^4 не является H.

25А. Соединение по любому из вариантов осуществления 13А-23А, являющееся соединением формулы (Ic):



где R^6 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В соединениях по варианту осуществления 25A R^1 , предпочтительно, является метилом, фенилом или пиридином.

26A. Соединение по варианту осуществления 25A, где R^6 выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила; или его фармацевтически приемлемая соль.

27A. Соединение по любому из вариантов осуществления 13A-26A, где L представляет собой $[Cu]-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n$, где [Cu] указывает на то, в каком месте L присоединен к группе Cu;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2; и

X представляет собой тетразолильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

28A. Соединение по любому из вариантов осуществления 13A-27A, где L представляет собой CH_2 , $C(Me)_2$, $-OCH_2-[T]$, $-CH_2CH_2-$, $-C(Me)_2CH_2-[T]$, $-CH_2C(Me)_2-[T]$ или $-CF_2CH_2-[T]$, где [T] указывает на то, какой конец L присоединен к тетразольному кольцу в формуле (I);

или его фармацевтически приемлемая соль.

29A. Соединение по варианту осуществления 13A, где соединение выбрано из соединений из примеров 12-33, 44-65, 67 и 175-216;

или его фармацевтически приемлемая соль.

30A. Соединение, выбранное из соединений из пронумерованных примеров 1-217;

или его фармацевтически приемлемая соль.

31A. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1A-30A, смешанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

32A. Способ лечения злокачественного новообразования или фиброза, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1A-30A или фармацевтической композиции по варианту осуществления 31A.

33A. Способ по варианту осуществления 32A, являющийся способом лечения рака толстого кишечника, печеночноклеточной карциномы (НСС), рака почки, рака печени, рака желудка, или фиброза печени или почки.

34A. Соединение по любому из вариантов осуществления 1A-30A для применения в терапии.

35A. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1A-30A для производства лекарственного средства.

36A. Фармацевтическая комбинация, содержащая эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления 1A-30A и дополнительное терапевтическое средство.

37А. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическую комбинацию по варианту осуществления 36А, смешанную по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

38А. Способ лечения злокачественного новообразования или фиброза у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по варианту осуществления 37А.

[0064] Все способы, представленные в настоящем описании, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если не указано иначе в настоящем описании или иное не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или вводных слов перед примерами (например, "такой как"), представленных в настоящем описании, предназначено исключительно для лучшего объяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на заявленный объем изобретения.

[0065] Также следует понимать, что все из определенных выше групп могут быть дополнительно замещены одним или более заместителями, которые, в свою очередь, могут быть замещены гидроксигруппой, аминогруппой, цианогруппой, C₁-C₄-алкилом, галогеном или C₁-C₄-галогеналкилом. Например, атом водорода в алкиле или ариле можно заменять аминогруппой, галогеном или C₁-C₄-галогеналкильной или алкильной группой.

[0066] Следует понимать, что во всех определенных выше замещенных группах соединения, получаемые посредством определения заместителей с дополнительными заместителями в них самих (например, замещенный арил, содержащий замещенную арильную группу в качестве заместителя, который сам является замещенным замещенной арильной группой, дополнительно замещенной с помощью замещенной арильной группы, и т.д.), не предназначены для включения в настоящее описание. В таких случаях максимальное количество таких замен составляет три. Например, серийные замены замещенных арильных групп, конкретно предусмотренных в настоящем описании, ограничены замещенным арил-(замещенный арил)-замещенным арилом.

[0067] Что касается любой из групп, представленных в настоящем описании, содержащих один или более заместителей, разумеется, следует понимать, что такие группы не содержат какую-либо замену или паттерны замен, являющихся стерически непрактичными и/или синтетически нереализуемыми. Кроме того, соединения по изобретению включают все стереохимические изомеры, получаемые при замене этих соединений.

[0068] Термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать в случае указанного соединения по настоящему изобретению и включают геометрические изомеры. Следует понимать, что заместитель можно присоединять к хиральному центру атома углерода. Термин "хиральный" относится к молекулам, обладающим свойством несовпадения при наложении на зеркальное изображение, в то время как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые можно наложить на зеркальное изображение. Таким образом, изобретение включает энантиомеры, диастереоизомеры или

рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, являющихся несовпадающими при наложении с зеркальными изображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является "рацемической" смесью. Термин используют для обозначения рацемической смеси, при необходимости. "Диастереоизомеры" являются стереоизомерами, имеющими по меньшей мере два асимметричных атома, но не являющихся зеркальными изображениями друг друга. Абсолютную стереохимию определяют по системе Кана-Ингольда-Прелога R-S. Если соединение является чистым энантиомером, стереохимию в каждом хиральном атоме углерода можно определять как *R* или *S*. Разрешенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, можно обозначать как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризованного света при длине волны D-линии натрия. Некоторые соединения, представленные в настоящем описании, содержат один или более асимметричных центров или осей и, таким образом, могут давать начало энантиомерам, диастереоизомерам и другим стереоизомерным формам, которые можно определять в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

[0069] В зависимости от выбора исходных материалов и способов соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или их смеси, например, в виде чистых оптических изомеров или смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от количества асимметричных атомов углерода. Настоящее изобретение предназначено для включения всех таких возможных стереоизомеров, включая рацемические смеси, диастереоизомерных смесей и оптически чистых форм, если не указано иное. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разрешать общепринятыми способами. Если соединение содержит ди- или три-замещенную двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильные заместители могут иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также предназначены для включения.

[0070] Любые получаемые смеси изомеров можно разделять с учетом физико-химических различий компонентов на чистые или, по существу, чистые геометрические или оптические изомеры или диастереоизомеры, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

[0071] Любые получаемые рацематы конечных продуктов или промежуточные соединения можно разрешать на оптические антиподы известными способами, например, посредством разделения их диастереоизомерных солей, полученных с использованием оптически активной кислоты или основания и высвобождением оптически активного кислого или основного соединения. В частности, таким образом, можно использовать основной остаток для разрешения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, посредством фракционной кристаллизации соли, образующейся при использовании оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, ди-*O*, *O'*-*p*-толуоил-

винной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также можно разрешать посредством хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), например, с использованием хиральной неподвижной фазы.

[0072] Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, также можно получать в форме их гидратов, или они включают другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или в результате конструирования образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); таким образом, следует понимать, что изобретение включает сольватированные и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или более кислотами, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой и т.п.

[0073] Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые основные соли присоединения можно получать с использованием неорганических и органических оснований.

[0074] Неорганические основания, из которых можно получать соли, включают, например, соли аммония и металлы из столбцов I-XII периодической таблицы. В некоторых вариантах осуществления соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[0075] Молекулы органических растворителей. Такие молекулы растворителей являются растворителями, общеупотребительными в области фармацевтики, которые, как известно, безвредны для реципиента, например, водой, этанолом и т.п. Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекула растворителя является водой.

[0076] Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или в результате конструирования образовывать полиморфные формы.

[0077] В рамках изобретения термины "соль" или "соли" относятся к кислой или основной соли присоединения соединения по настоящему изобретению. Термин "соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, сохраняющим биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению, и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по

настоящему изобретению могут образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию аминогрупп, и/или карбоксильных групп, или схожих с ними групп.

[0078] Фармацевтически приемлемые кислые соли присоединения можно получать с использованием неорганических кислот и органических кислот, например, ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфаты/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гиппурат, йодогидрат/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

[0079] Неорганические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородные основания, из которых можно получать соли включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Некоторые органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

[0080] Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из основного или кислого остатка общепринятыми химическими способами. Как правило, такие соли можно получать посредством реакции свободных кислых форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или т.п.) или реакции свободных основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции, как правило, осуществляют в воде, или органическом растворителе, или их смеси. Как правило, желательным является использование неводных средств, подобных простому эфиру, этилацетату, этанолу, изопропанолу или ацетонитрилу, при возможности. Списки дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

[0081] Соединения и композиции, представленные в настоящем описании, можно вводить индивидууму, нуждающемуся в лечении нарушения пролиферации клеток, такого как злокачественное новообразование или фиброз, в частности, злокачественных новообразований, возникающих в желудочно-кишечном тракте и органах и тканях системы пресистемного метаболизма.

[0082] Индивидуум для лечения соединениями и фармацевтическими композициями по изобретению, как правило, является млекопитающим, у которого диагностирована потребность в лечении одного или более из таких пролиферативных

нарушений, и зачастую индивидуум является человеком. Как правило, индивидуум является пациентом, у которого диагностировано злокачественное новообразование, ассоциированное с избыточной активностью TGF β R1, также известного как Alk5, в частности, злокачественные новообразования печени, почек и желудочно-кишечного тракта. Способы включают введение эффективного количества по меньшей мере одного соединения по изобретению; необязательно, соединение можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, в частности, терапевтическими средствами, о которых известно, что их можно использовать для лечения злокачественного новообразования или пролиферативного нарушения, которым страдает конкретный индивидуум.

[0083] Соединения по изобретению можно использовать в лечении состояний, нарушений или заболеваний, как представлено в настоящем описании, или для производства фармацевтических композиций для применения в лечении этих заболеваний. Изобретение относится к способам применения соединений по настоящему изобретению в лечении этих заболеваний или получении фармацевтических композиций, содержащих соединения по настоящему изобретению, для лечения этих заболеваний.

[0084] Термин "фармацевтическая композиция" включает препараты, подходящие для введения млекопитающим, например, людям. Если соединения по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтических средств млекопитающим, например, людям, их можно вводить так, как они есть, или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно - от 0,5 до 90%) соединения формулы (I), или формулы (II), или любой их подформулы, представленной в настоящем описании в качестве активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом и, необязательно, двумя или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

[0085] Фраза "фармацевтически приемлемый эксципиент" понятен специалистам в этой области и включает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, подходящий для введения соединений по настоящему изобретению млекопитающим. Эксципиенты включают жидкий или твердый наполнитель, дилуент, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в транспорте средства по изобретению из одного органа или части организма в другой орган или часть организма, или который можно использовать в том, чтобы сделать лекарственный продукт более простым для составления, таблетирования, хранения, использования или введения. Каждый эксципиент должен являться "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами состава и не вредить пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых эксципиентов, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразную трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и

воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; воду, несодержащую пирогены; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатный буфер растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Как правило, фармацевтически приемлемые эксципиенты стерилизуют, и/или они, по существу, не содержат пирогены.

[0086] В композициях также могут присутствовать увлажнители, эмульгаторы и смазочные средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные смазки, покрывающие средства, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[0087] Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, α -токоферол и т.п.; и металл-хелатирующие средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

[0088] Составы по настоящему изобретению включают составы, подходящие для перорального, назального, ингаляционного, топического, трансдермального, буккального, сублингвального, ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы можно соответствующим образом предоставлять в виде стандартной лекарственной формы и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения лекарственной формы для однократного введения, как правило, будет количеством соединения, приводящим к терапевтическому эффекту. Как правило, из ста процентов это количество будет находиться в диапазоне от приблизительно 1 процента до приблизительно девяносто девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно - от приблизительно 5 процентов до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно - приблизительно от 10 процентов до приблизительно 30 процентов.

[0089] Способы получения этих составов или композиций включают стадию объединения соединения по настоящему изобретению с носителем или эксципиентом и, необязательно, одним или более вспомогательными ингредиентами. В основном, составы получают посредством однородного, непосредственного объединения соединения по настоящему изобретению с жидким эксципиентом, или мелкодисперсным твердым эксципиентом, или и тем, и другим, а затем, при необходимости, придания продукту формы.

[0090] Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированного основания, например, как правило, сахарозы, и гуммиарабика, или трагакантовой камеди), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии "масло-в-воде" или "вода-в-масле", или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертного основания, такого как желатин и глицерин, или сахарозы и гуммиарабика), и/или в виде жидкостей для полоскания рта и т.п., каждый из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по настоящему изобретению также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

[0091] В твердых лекарственных формы по изобретению для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как цитрат натрия или дифосфат кальция, и/или любое из следующего: наполнители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связывающие средства, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; увлажнители, такие как глицерин; средства для повышения распадаемости, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; замедлители растворения, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как четвертичные соединения аммония; увлажнители, такие как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные средства. Твердые композиции схожего типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[0092] Таблетку можно получать посредством прессования или формовки, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать с использованием связывающего средства (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного дилуэнта, консерванта, средства для повышения распадаемости (например, крахмалгликолята натрия или перекрестно-сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки можно получать посредством формовки в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким дилуэнтном.

[0093] Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно, можно делать с риской или можно получать с покрытиями и оболочками, такими как растворяющиеся в кишечнике покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. Их также можно составлять так, чтобы обеспечивать замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных долях для достижения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать посредством, например, фильтрации через бактериальный фильтр, или посредством включения средств для стерилизации в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или некоторых других стерильных инъектируемых средах непосредственно перед использованием. Эти композиции, необязательно, также могут содержать замутняющие средства и могут представлять собой композицию, высвобождающую активные ингредиенты только или преимущественно в некоторой части желудочно-кишечного тракта, необязательно, отсроченным образом. Примеры композиций для заключений, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микроинкапсулированной форме, при возможности, с одним или более из описанных выше эксципиентов.

[0094] Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертный дилуент, общеупотребительный в этой области, такой как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из зародышей пшеницы, оливковое масло, касторовое масло и сезамовое масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

[0095] Помимо инертных дилуентов, пероральные композиции также могут включать вспомогательные вещества, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

[0096] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтилен сорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар, трагакантовая камедь и их смеси.

[0097] Составы по настоящему изобретению, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или спреевые составы, содержащие такие носители, являющиеся подходящими, как известно в этой области.

[0098] Лекарственные формы для топического или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым эксципиентом и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

[0099] Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикат кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00100] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также входят в объем настоящего изобретения.

[00101] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более соединений по изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как стерильные изотонические водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, или стерильные порошки, которые можно восстанавливать в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, делающие состав изотоническим в отношении крови предполагаемого реципиента, или средства для суспендирования или загустители.

[00102] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях, по изобретению включают воду, этанол, простые эфиры гликолей, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Можно поддерживать соответствующую текучесть, например, с использованием материалов покрытий, таких как лецитин, посредством поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и использования поверхностно-активных веществ.

[00103] Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечивать посредством включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Желательным также может быть включение в композиции изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированной абсорбции инъекционной фармацевтической формы

можно достигать посредством включения средств, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00104] В некоторых случаях для пролонгирования эффекта лекарственного средства желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществлять с использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленной абсорбции вводимого парентерально лекарственного средства достигают посредством растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

[00105] Препараты по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, топически или ректально. Разумеется, их можно вводить в формах, подходящих для каждого способа введения. Например, их вводят в таблетках или капсулах, посредством инъекции, ингаляции, глазной примочки, мази, суппозитория и т.д., посредством инъекции, инфузии или ингаляции; топически с помощью лосьона или мази; и ректально с помощью суппозитория.

[00106] В рамках изобретения фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" означают способы введения, иные, чем энтеральное и топическое введение, как правило, посредством инъекции, и включают, в качестве неограничивающих примеров, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию. Иногда внутривенная инфузия является предпочтительным способом введения соединений по изобретению. Инфузию можно использовать для введения однократной суточной дозы или многократных доз. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению вводят посредством инфузии за период от 15 минут до 4 часов, как правило, от 0,5 до 3 часов. Такую инфузию можно использовать раз в сутки, два раза в сутки или до трех раз в сутки.

[00107] Эти соединения можно вводить людям и другим животным для терапии любым подходящим путем введения, включая пероральное, назальное введение, например, с помощью спрея, ректальное, вагинальное, парентеральное, интрастернальное и топическое введение, например, с помощью порошков, мазей или капель, буккальное и сублингвальное введение.

[00108] Независимо от выбранного пути введения, соединения по настоящему изобретению, которые можно использовать в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют в фармацевтически приемлемых лекарственных формах общепринятыми способами, известными специалистам в этой области.

[00109] Точные уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать так, чтобы достигать количества активного ингредиента, являющегося эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

[00110] Выбранный уровень дозы будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения по настоящему изобретению или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости экскреции конкретного используемого соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретным используемым соединением, возраста, пола, массы тела, состояния, общего состояния здоровья и медицинского анамнеза пациента, подвергаемого лечению, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

[00111] Лечащий врач или ветеринар легко может определять и прописывать эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начинать введение доз соединений по изобретению, используемых в фармацевтической композиции, на уровнях, более низких, чем необходимо для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до достижения желаемого эффекта.

[00112] В основном, подходящая суточная доза соединения по изобретению будет являться таким количеством соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза, как правило, будет зависеть от описанных выше факторов. В целом, внутривенные и подкожные дозы соединений по настоящему изобретению для пациента при использовании для показанных эффектов будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг на килограмм массы тела в сутки, более предпочтительно - от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг на кг в сутки, и еще более предпочтительно от приблизительно 1,0 до приблизительно 100 мг на кг в сутки. Эффективное количество является количеством, с помощью которого достигают желаемого или наблюдаемого терапевтического эффекта.

[00113] При желании, эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно с подходящими интервалами на всем протяжении дня, необязательно, в стандартных лекарственных формах. Соединения, вводимые перорально или посредством ингаляции, как правило, вводят в количестве от одной до четырех доз в сутки. Соединения, вводимые посредством инъекции, как правило, вводят один раз в сутки или один раз через день. Соединения, вводимые посредством инфузии, как правило, вводят в 1-3 дозах в сутки.

[00114] Хотя можно вводить соединение по настоящему изобретению в отдельности, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтической композиции, такой как композиции, представленные в настоящем описании.

Фармацевтические композиции, комбинации и другое родственное применение

[00115] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или формулы (II), или любой из их подформул, представленных в настоящем описании, смешанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

[00116] Описанные выше соединения можно использовать для любой подходящей цели. Например, соединения по изобретению можно использовать в терапии и/или тестировании.

[00117] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики нарушения пролиферации, такого как злокачественное новообразование или опухоль. Соединения, композиции и способы особенно подходят в случае злокачественных новообразований с избыточной активностью $TGF\beta R1$, также известного как $Alk5$, в частности, в случае злокачественных новообразований печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

[00118] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению описанного выше соединения для производства лекарственного средства.

[00119] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации для лечения и/или профилактики нарушения пролиферации, где комбинация содержит эффективное количество соединения формулы (I), или формулы (II), или любой из их подформул, представленных в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективное количество второго профилактического или терапевтического средства для лечения и/или профилактики нарушения пролиферации, злокачественного новообразования, опухоли или фиброза, в частности, для лечения рака толстого кишечника, печеночноклеточной карциномы (HCC), рака почки, рака печени и рака желудка, а также фиброза в пищеварительной системе и системе пресистемного метаболизма, в частности, фиброза печени и фиброза почек.

[00120] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности $TGF\beta R1$ у индивидуума, включающему введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II), как представлено в настоящем описании.

[00121] В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования активности $TGF\beta R1$ в ткани или клетке, включающему приведение ткани или клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II), как представлено в настоящем описании.

[00122] В некоторых вариантах осуществления соединение является любым из соединений из пронумерованных примеров, представленных в настоящем описании.

Составы

[00123] Можно получать любой подходящий состав соединений, представленный в настоящем описании. В целом, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, (2000) Hoover, J. E. editor, 20th edition, Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., pages

780-857. Состав выбирают так, чтобы он подходил для соответствующего пути введения. В случаях, когда соединения являются достаточно кислыми для получения стабильных нетоксичных основных солей, подходящим может являться введение соединений в виде солей. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли присоединения органических кислот, полученные с помощью кислот, образующих физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат и α -глицерофосфат. Также можно получать подходящие неорганические соли, включая гидрохлорид, сульфат, нитрат, бикарбонат и карбонат. Фармацевтически приемлемые соли получают стандартными способами, хорошо известными в этой области, например, с помощью достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, получая физиологически приемлемый анион. Также получают соли щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельных металлов (например, кальция), а также аминовые соли карбоновых кислот и тетразолов.

[00124] Если предусмотренные соединения вводят в фармакологической композиции, предусмотрено, что соединения можно составлять в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом и/или носителем. Например, предусмотренные соединения можно вводить перорально в виде нейтральных соединений или фармацевтически приемлемых солей или внутривенно в физиологическом растворе. С этой целью можно использовать общепринятые буферы, такие как фосфаты, бикарбонаты или цитраты. Разумеется, специалист в этой области может модифицировать составы с учетом идей, изложенных в настоящем описании, для получения многочисленных составов для конкретного пути введения. В частности, предусмотренные соединения можно модифицировать, чтобы сделать их более растворимыми в воде или другом носителе, что, например, легко можно осуществлять с использованием незначительных модификаций (состава соли, этерификации и т.д.), хорошо известных в этой области. Специалисту в этой области известно, как выбирать или модифицировать путь введения и режим дозирования конкретного соединения для регуляции фармакокинетики соединений по изобретению для максимального благоприятного эффекта для пациента.

[00125] Соединения, имеющие формулу I-II, как представлено в настоящем описании, как правило, растворимы в органических растворителях, таких как хлороформ, дихлорметан, этилацетат, этанол, метанол, изопропанол, ацетонитрил, глицерин, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.д. В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к составам, получаемым посредством смешивания соединения, имеющего формулу I-II, с фармацевтически приемлемым эксципиентом. В одном из аспектов состав можно получать способом, включающим: а) растворение описанных соединений в водорастворимом органическом растворителе, неионном растворителе, водорастворимом липиде, витамине, таком как токоферол, жирной кислоте, сложном эфире жирной кислоты или их комбинации для получения раствора; и б) добавление физиологического раствора или буфера,

содержащего 1-10%-ный раствор углевода. В одном из примеров углевод включает декстрозу. Фармацевтические композиции в виде раствора, полученные способами по изобретению, являются стабильными, и их можно использовать для животных и в клинических условиях.

[00126] Иллюстративные неограничивающие примеры водорастворимых органических растворителей для использования в способах по изобретению включают полиэтиленгликоль (PEG), спирты, ацетонитрил, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, диметилсульфоксид или их комбинацию. Неограничивающие примеры спиртов включают метанол, этанол, изопропанол, глицерин или пропиленгликоль.

[00127] Иллюстративные неограничивающие примеры водорастворимых неионных поверхностно-активных средств для использования в способах по изобретению включают CREMOPHOR[®] EL, полиэтиленгликоль-модифицированный CREMOPHOR[®] (полиоксиэтиленглицеринтририцинолеат 35), гидрогенизированный CREMOPHOR[®] RH40, гидрогенизированный CREMOPHOR[®] RH60, PEG-сукцинат, полисорбат 20, полисорбат 80, SOLUTOL[®] HS (полиэтиленгликоль 660 12-гидроксистеарат), сорбитан моноолеат, полочсамер, LABRAFIL[®] (этоксилированное персиковое масло), LABRASOL[®] (каприл-капроил-макрогол-8-глицерид), GELUCIRE[®] (сложный эфир глицерина), SOFTIGEN[®] (PEG 6-каприловый глицерид), глицерин, гликоль-полисорбат или их комбинацию.

[00128] Иллюстративные неограничивающие примеры водорастворимых липидов для использования в способах по изобретению включают растительные масла, триглицериды, растительные масла или их комбинацию. Неограничивающие примеры масел включают касторовое масло, полиоксил-касторовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, хлопковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, сезамовое масло, соевое масло, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное соевое масло, триглицерид кокосового масла, пальмоядровое масло и их гидрогенизированные формы или их комбинацию.

[00129] Иллюстративные неограничивающие примеры жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот для использования в способах по изобретению включают олеиновую кислоту, моноглицериды, диглицериды, сложные моно- или ди-эфиры жирных кислот PEG или их комбинацию.

[00130] Специалист в этой области может модифицировать составы с использованием идей, изложенных в настоящем описании, для получения многочисленных составов для конкретного пути введения. В частности, соединения можно модифицировать, чтобы сделать их более растворимыми в воде или другом носителе. Специалисту в этой области также известно, как модифицировать путь введения и режим дозирования конкретного соединения для регуляции фармакокинетики соединений по изобретению для максимального благоприятного эффекта для пациента.

Комбинации лекарственных средств

[00131] Способы по вариантам осуществления включают введение эффективного количества по меньшей мере одного примера соединения по изобретению; необязательно, соединение можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, в частности, терапевтическими средствами, которые, как известно, можно использовать для лечения состояния или заболевания, которым страдает индивидуум.

[00132] Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в фармацевтической композиции, отдельной от по меньшей мере одного примера соединения по изобретению, или можно включать с по меньшей мере одним примером соединения по изобретению в одной фармацевтической композиции. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить одновременно, до или после введения по меньшей мере одного примера соединения по изобретению.

Способы применения примеров соединений и их фармацевтических композиций

[00133] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям для лечения и/или профилактики нарушения пролиферации или злокачественного новообразования, такого как представленные в настоящем описании, содержащим любое соединение, имеющее формулу I или II, или любые из соединений из примеров 1-110.

[00134] Для практического осуществления способа по настоящему изобретению соединения, имеющие формулу, и их фармацевтические композиции можно вводить перорально, парентерально, посредством ингаляции, топически, ректально, назально, буккально, вагинально, с помощью имплантированного резервуара или других способов введения лекарственных средств. В рамках изобретения термин "парентеральный" включает подкожные, внутрикожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутриартериальные, интрасиновиальные, интрасеральные, интратекальные, внутриочаговые и внутричерепные способы инъекции или инфузии.

[00135] Стерильную инъекруемую композицию, такую как стерильная инъекруемая водная или маслянистая суспензия, можно составлять известными в этой области способами с использованием подходящих диспергирующих средств, или увлажнителей, и суспендирующих средств. Стерильный инъекруемый препарат также может являться стерильным инъекруемым раствором или суспензией в нетоксичном, парентерально приемлемом дилуенте или растворителе. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, включают маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Подходящие носители и другой фармацевтический эксципиент, как правило, являются стерильными.

[00136] Кроме того, стерильные жирные масла общепринято используют в качестве растворителя или суспендирующей среды (например, синтетические моно- или диглицериды). Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, можно использовать в получении инъекруемых средств, как и фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло,

особенно, в своих полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой дилуэнт или дисперсант, или карбоксиметилцеллюлозу, или схожие диспергирующие средства. Для составления также можно использовать различные эмульгаторы или усилители биодоступности, являющиеся общеупотребительными в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

[00137] Композиция для перорального введения может являться любой перорально приемлемой лекарственной формой, включая, в качестве неограничивающих примеров, таблетки, капсулы, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток для перорального использования, общеупотребительные носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также можно добавлять смазки, такие как стеарат магния. В случае перорального введения в капсульной форме дилуэнты, которые можно использовать, включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент можно суспендировать или растворять в масляной фазе в комбинации с эмульгаторами или суспендирующими средствами. При необходимости, можно добавлять некоторые подсластители, вкусовые добавки или красители. Назальные аэрозольные или ингаляционные композиции можно получать способами, хорошо известными в области фармацевтических составов, и можно получать в виде растворов, например, в физиологическом растворе, с использованием подходящих консервантов (например, бензилового спирта), стимуляторов абсорбции для получения биодоступности и/или других солюбилизаторов или диспергирующих средств, известных в этой области.

[00138] Кроме того, соединения, имеющие формулу (I), или формулу (II), или любую их подформулу, можно вводить в отдельности или в комбинации с другими терапевтическими средствами, например, противоопухолевыми средствами, для лечения индивидуума, нуждающегося в лечении. Способы комбинированного лечения по настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного примера соединения формулы (I), или формулы (II), или любой их подформулы, как представлено в настоящем описании, и по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный ингредиент. Соединение по изобретению и дополнительные фармацевтически активные средства можно вводить раздельно или совместно. Количества соединения по изобретению и дополнительных фармацевтически активных средств и относительный временной режим введения будут выбирать так, чтобы достигать желаемого комбинированного терапевтического эффекта.

Соединения, представленные в настоящем описании, можно синтезировать общими способами синтеза, приведенными ниже, конкретные примеры которых более подробно описаны в примерах.

[00139] В объеме настоящего описания только легко удаляемую группу, не являющуюся компонентом конкретного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначают как "защитную группу", если контекст не

указывает на иное. Защита функциональных групп с помощью таких защитных групп, сами защитные группы и реакции их отщепления описаны, например, в общеупотребительных справочниках, таких как например, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, в "Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, и в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характерным для защитных групп является то, что их можно легко удалять (т.е. без прохождения нежелательных вторичных реакций), например, посредством сольволиза, восстановления, фотолиза или, альтернативно, в физиологических условиях (например, посредством ферментативного расщепления).

[00140] Соли соединений по настоящему изобретению, имеющих по меньшей мере одну солеобразующую группу можно получать способом, известным в этой области. Например, соли соединений по настоящему изобретению, имеющих кислые группы, можно получать, например, посредством обработки соединений соединениями металлов, такими как соли щелочных металлов подходящих органических карбоновых кислот, например, натриевая соль 2-этилгексановой кислоты, с органическими соединениями щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такими как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, с соответствующими соединениями кальция или с аммиаком или подходящим органическим амином, при этом, предпочтительно, используют стехиометрические количества или лишь небольшой избыток солеобразующего средства. Кислые соли присоединения соединений по настоящему изобретению получают общепринятым образом, например, посредством обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений по настоящему изобретению, содержащие кислые и основные солеобразующие группы, например, свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, можно получать, например, посредством нейтрализации солей, таких как кислые соли присоединения, до изоэлектрической точки, например, с помощью свободных оснований, или посредством ионообменными средствами.

[00141] Соли можно превращать общепринятым способом в свободные соединения; соли металлов и аммония можно превращать, например, посредством

обработки подходящими кислотами, а кислые соли присоединения, например, посредством обработки подходящим основным средством.

[00142] Смеси изомеров, которые можно получать по изобретению, можно разделять известным в этой области способом на отдельные изомеры; диастереоизомеры можно разделять, например, посредством разделения смесей полифазных растворителей, перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, на силикагеле, или посредством, например, жидкостная хроматография среднего давления с помощью обращенно-фазовой колонки, и можно разделять рацематы, например, посредством образования солей с оптически чистыми солеобразующими реагентами и разделения смеси получаемых таким образом диастереоизомеров, например, посредством фракционной кристаллизации или хроматографии на оптически активных материалов колонок.

[00143] Промежуточные соединения и конечные продукты можно выделять и/или очищать стандартными способами, например, хроматографическими способами, распределительными способами, посредством (пере-)кристаллизации и т.п.

[00144] Стадии способа для синтеза соединений по изобретению можно осуществлять в условиях реакции, известных в этой области, включая конкретно упомянутые условия, в отсутствие или, как обычно, в присутствии растворителей или дилуентов, включая, например, растворители или дилуенты, являющиеся инертными в отношении используемых реагентов и растворяющие их, в отсутствие или присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих средств, например, ионообменных средств, таких как катионообменные средства, например, в H^+ форме, в зависимости от природы реакции и/или реагентов при сниженной, нормальной или повышенной температуре, например, в диапазоне температур от приблизительно $-100^{\circ}C$ до приблизительно $190^{\circ}C$, включая, например, от приблизительно $-80^{\circ}C$ до приблизительно $150^{\circ}C$, например, от $-80^{\circ}C$ до $-60^{\circ}C$, при комнатной температуре, при температуре от $-20^{\circ}C$ до $40^{\circ}C$ или при температуре кипения, при атмосферном давлении или в закрытом сосуде, при необходимости, под давлением и/или в инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона или азота.

[00145] На всех стадиях реакций смеси образующихся изомеров можно разделять на отдельные изомеры, например, диастереоизомеры или энантиомеры, или на любые желаемые смеси изомеров, например, рацематы или смеси диастереоизомеров, например, аналогично способам, описанным в *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2005.

[00146] Растворители, из которых можно выбирать растворители, подходящие для любой конкретной реакции, включают конкретно упомянутые растворители или, например, воду, сложные эфиры, такие как низший алкил-низшие алканолаты, например этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические простые эфиры, например, диэтиловый простой эфир, или циклические простые эфиры, например, тетрагидрофуран или диоксан, жидкие ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты,

такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид или хлороформ, кислые амиды, такие как диметилформамид или диметилацетамид, основания, такие как гетероциклические азотные основания, например, пиридин или N-метилпирролидин-2-он, ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды низших алкановых кислот, например, уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, или смеси этих растворителей, например, водные растворы, если в описании способов не указано иначе. Такие смеси растворителей также можно использовать в выделении, например, посредством хроматографии или разделения.

[00147] Соединения, включая их соли, также можно получать в форме гидратов, или их кристаллы могут, например, включать растворитель, используемый для кристаллизации. Могут присутствовать разные кристаллические формы.

[00148] Настоящее изобретение также относится к формам способа, в которых соединение, которое можно получать в виде промежуточного соединения на любой стадии способа, используют в качестве исходного материала и осуществляют остальные стадии способа, или в которых исходный материал получают в условиях реакции или используют в форме производного, например, в защищенной форме или в форме соли, или соединение, которое можно получать способом по изобретению, получают в соответствующих условиях и далее обрабатывают *in situ*.

[00149] В соответствии с изложенным выше, в еще одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к:

[00150] Фармацевтической комбинации, содержащей а) первое средство, являющееся соединением по изобретению, например, соединением формулы (I), или формулы (II), или любой их подформулы, и б) дополнительного средства, например, дополнительного фармацевтически активного средства, как определено выше.

[00151] Способу, как определено выше, включающему совместное введение, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, например, соединения формулы I, или формулы (II), или любой их подформулы, и дополнительного средства, например, дополнительного терапевтического средства, как определено выше.

[00152] В рамках изобретения термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или т.п. предназначены для включения введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и включения схем лечения, в которых средства можно не вводить одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Фиксированные комбинации также входят в объем настоящего изобретения. Введение фармацевтической комбинации по изобретению приводит к благоприятному эффекту, например, синергическому терапевтическому эффекту, по сравнению с монотерапией, в которой используют только один из фармацевтически активных ингредиентов.

[00153] Каждый компонент комбинации по настоящему изобретению можно вводить отдельно, совместно или в любой их комбинации.

[00154] Соединение по изобретению и любое дополнительное средство можно составлять в отдельных лекарственных формах. Альтернативно, для снижения количества лекарственных форм, вводимых пациенту, соединение по изобретению и любое дополнительное средство можно составлять вместе в любой комбинации. Например, соединение-ингибитор по изобретению можно составлять в одной лекарственной форме, а дополнительное средство можно составлять совместно в другой лекарственной форме. Любые отдельные лекарственные формы можно вводить одновременно или в разное время.

[00155] Альтернативно, композиция по настоящему изобретению содержит дополнительное средство, как представлено в настоящем описании. Каждый компонент может находиться в индивидуальных композициях, комбинированных композициях или одной композиции.

СОКРАЩЕНИЯ

Ac - Ацетил

ACN - Ацетонитрил

AcOEt/EtOAc - Этилацетат

AcOH - Уксусная кислота

Водн. - Водный

Ar - Арил

Bn - Бензил

Bu - Бутил (nBu=n-бутил, tBu=трет-бутил)

CDI - Карбонилдиимидазол

CH₃CN - Ацетонитрил

DBU - 1,8-диазабицикло[5,4,0]-индец-7-ен

Doc₂O - Ди-трет-бутилдикарбонат

DCE - 1,2-дихлопентан

DCM - Дихлорметан

DiBAI-H - Гидрид диизобутилалюминия

DIPEA - N-этилдиизопропиламин

DMA - N,N-диметилацетамид

DMAP - Диметиламинопиридин

DMF - N,N'-диметилформамид

DMSO - Диметилсульфоксид

EI - Ионизация электрораспылением

Et₂O - Диэтиловый простой эфир

Et₃N - Триэтиламин

Простой эфир - Диэтиловый простой эфир

EtOAc или EA - Этилацетат

EtOH - Этанол

FC - Флэш-хроматография

ч. - часы

НАТУ - Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N' -
тетраметилюрния

НВТУ - Гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N' -тетраметилюрния

HCl - Соляная кислота

НМРА - Гексаметилфосфамид

НОВt - 1-гидроксибензотриазоле

ВЭЖХ - Высокоэффективная жидкостная хроматография

H₂O - Вода

л - литры

LC-MS - Жидкостная хроматография Масс-спектрометрия

LiHMDS - Бис(триметилсилил)амид лития

mCPBA - Мета-хлорпероксибензойная кислота

MgSO₄ - Сульфат магния

Me - Метил

MeI - Йодометан

MeOH - Метанол

мг - Миллиграмм

мин - Минуты

мл - Миллилитр

MS - Масс-спектрометрия

NaHCO₃ - Бикарбонат натрия

Na₂SO₄ - Сульфат натрия

NH₂OH - Гидроксиламин

Pd/C - Палладиевая чернь

Pd(OH)₂ - Гидроксид палладия

PE - Петролейный простой эфир

PG - Защитная группа

Ph - Фенил

Ph₃P - Трифенилфосфин

Преп. - Препаративный

Rf - Отношение фронтов

RP - Обращенная фаза

Rt - Время удержания

RT - Комнатная температура

SiO₂ - Силикагель

SOCl₂ - Тионилхлорид

TBAF - Фторид тетрабутиламмония

TBDMS - Трет-бутилдиметилсилил

TEA - Триэтиламин

TFA - Трифторуксусная кислота

THF - Тетрагидрофуран

TLC - Тонкослойная хроматография

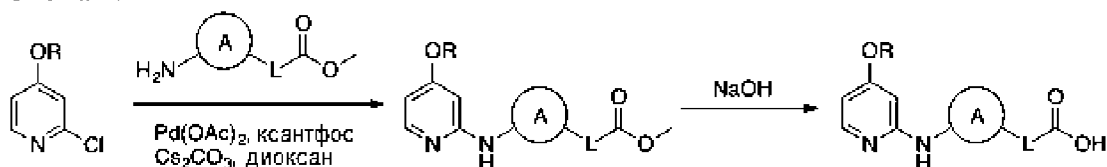
TsCl - Толуолсульфонилхлорид

[00156] Соединения по изобретению можно получить способами органического синтеза, известными специалисту в этой области, со ссылкой на следующие схемы реакций и примеры. Общие способы синтеза соединений формулы (I) и формулы (II) приведены на схемах 1-3 ниже.

Общие способы синтеза

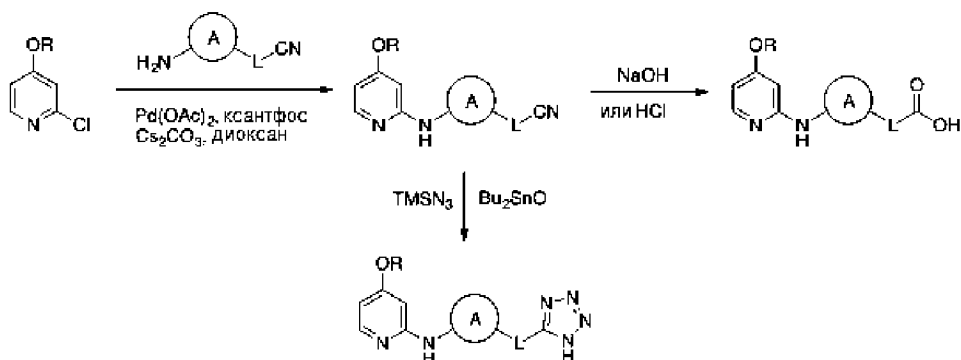
[00157] Соединения по настоящему изобретению получают из общедоступных соединений способами, известными специалистам в этой области, с учетом примеров и схем, приведенных в настоящем описании.

Схема 1.



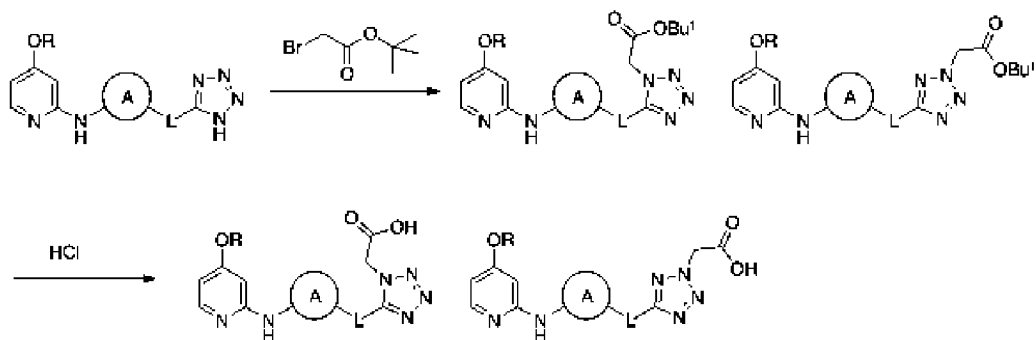
[00158] В схеме 1 кольцо А, замещенное аминогруппой и связанное со сложным эфиром, подвергают сопряжению с хлорпиридином. Сложный эфир можно гидролизовать для получения свободной карбоновой кислоты. В зависимости от выбора R, продукт может являться соединением формулы (I) или формулы (II) или предшественником таких соединений. Кольцо А соответствует, например, группе Су в соединениях формулы (I) или фенил/пиридинильному кольцу в соединениях формулы (II).

Схема 2.



[00159] В схеме 2 кольцо А имеет аминогруппу и связано с нитрилом; после сопряжения с хлорпиридином нитрил можно превращать в карбоксилатную группу посредством гидролиза или можно превращать с помощью триметилсилилазида в кислую тетразольную группу. И снова, в зависимости от выбора R, продукт может являться соединением формулы (I) или формулы (II) или предшественником таких соединений.

Схема 3.

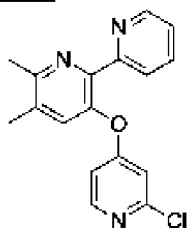


[00160] В схеме 3 тетразольный продукт из схемы 2 алкилируют трет-бутилбромацетатом для получения двух изомерных карбоксиметилтетразольных продуктов. И снова, в зависимости от выбора R, продукт может являться соединением формулы (I) или формулы (II) или предшественником таких соединений.

[00161] Используя эти и известные альтернативные исходные материалы, специалист может получать широкий спектр соединений формулы (I) или формулы (II), имеющих карбоксилат или тетразол в качестве кислой группы.

Промежуточные соединения:

Промежуточное соединение A1: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5,6-диметил-2,2'-бипиридин



[00162] Соединение получали способом, описанным в WO2005080377.

[00163] Стадия 1: (4,5-диметилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанон

[00164] В атмосфере аргона к раствору 2,3-диметилфурана (1,0 экв.) в Et₂O (0,65 M) по каплям добавляли n-BuLi (1,6 M, 1,3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 ч., а затем охлаждали до -78 C. К ней по каплям добавляли раствор пиколинонитрила (1,0 экв.) в Et₂O (2 M). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 1,5 ч. перед гашением на льду. Значение pH смеси доводили до приблизительно 5 с помощью 2 N HCl. Смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенный слой DCM промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Органический растворитель удаляли и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc 10:1) для получения титульного продукта в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=202; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,46 (дд, J=7,6, 5,2 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

[00165] Стадия 2: 5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ол

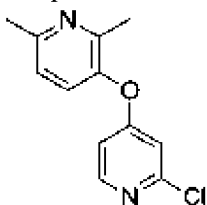
[00166] Смесь указанного выше продукта (1,0 экв.) в MeOH (0,033 M) и 28% NH₃·H₂O (10 мл) запаивали в пробирке и перемешивали при 170°C в течение 8 ч. Смесь

охлаждали до RT, концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc 20:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=201$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,86 (с, 1H), 8,58 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,86 (тд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

[00167] Стадия 3: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5,6-диметил-2,2'-бипиридин

[00168] Смесь указанного выше продукта (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридин (2,0 экв.), Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMSO (0,09 M) перемешивали при 180°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до RT. Смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc 2:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=312$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (ддд, $J=4,8$, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 8,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,84 (дт, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (тд, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,20 (ддд, $J=7,6$, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

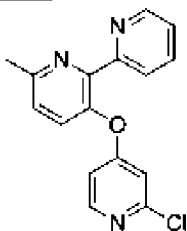
Промежуточное соединение A2: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,6-диметилпиридин



[00169] Соединение получали способом, описанным в WO2009022171.

Смесь 2,6-диметилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMSO (0,5 M) перемешивали при 150°C в течение 3 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. раствор охлаждали до RT и экстрагировали с помощью ЕА/Н₂О, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Концентрировали органическую фазу. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 9:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=235,3$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74-6,71 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

Промежуточное соединение A3: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2,2'-бипиридин



[00170] Соединение получали способом, описанным в WO2009022171.

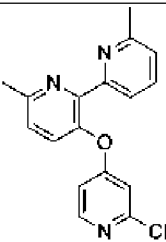
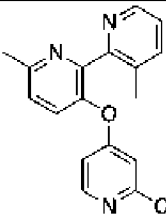
[00171] Стадия 1: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-йодо-6-метилпиридин

Смесь 2-йодо-6-метилпиридин-3-ола (1,05 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,0 экв.), Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMF (0,22 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь охлаждали до RT, фильтровали, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 8:1) для получения продукта в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=347$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J=5,6, 2,4$ Гц, 1H), 2,54 (с, 3H).

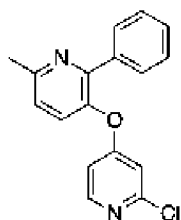
[00172] Стадия 2: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2,2'-бипиридин

[00173] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-йодо-6-метилпиридина (1,0 экв.), бромида пиридин-2-илцинка (II) (0,5M в THF, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 экв.) в DMA (0,43 M) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор смеси охлаждали до RT и разводили EtOAc. Смесь промывали солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (100% EtOAc) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=298$.

[00174] Следующие соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения A3.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS $[\text{M}+1]^+$ и/или ^1H ЯМР
A4		LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=312$
A5		LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=312$

Промежуточное соединение A6: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-фенилпиридин

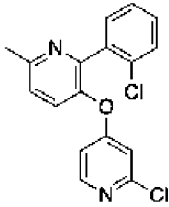


[00175] Соединение получали способом, описанным в WO2009022171.

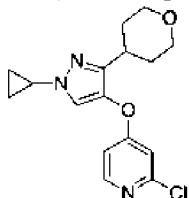
[00176] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-йодо-6-метилпиридина (1,0 экв.), фенолбороновой кислоты (1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,1 экв.) и Na₂CO₃ (2,0 экв.) в диоксане/H₂O (5:1, 0,25 М) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор смеси охлаждали до RT и разводили EtOAc. Смесь промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (100% EtOAc) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=297; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 2H), 7,31-7,24 (м, 4H), 7,13 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,64 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,59 (дд, *J*=6,0, 2,4 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H).

[00177] Следующие соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения A6.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS [M+1] ⁺ и/или ¹ H ЯМР
A7		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =298
A8		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =298
A9		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =331,3
A10		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =331

A11		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=331$
-----	---	--------------------------------

Промежуточное соединение A12: 2-хлор-4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиридин



[00178] Соединение получали способом, описанным в WO2016057278.

[00179] Стадия 1: 2-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-1-он

[00180] Смесь 2-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-1-она (1,0 экв.), 2-хлорпиридин-4-ола (1,0 экв.) и K_2CO_3 (1,5 экв.) в ацетоне (0,12 М) перемешивали в течение 16 ч. при RT. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Затем твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде коричневого масла.

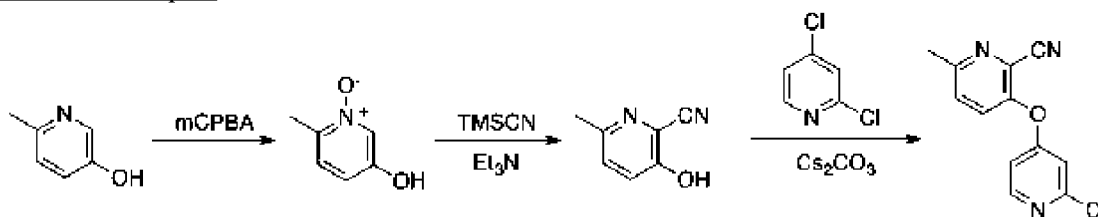
[00181] Стадия 2: 2-хлор-4-((3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиридин

[00182] Раствор 2-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-1-она (1,0 экв.) в DMF-DMA (0,37 М) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в AcOH (50 мл) при 0°C, обрабатывали $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (80% масс., 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Затем смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде коричневого масла. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=280$.

[00183] Стадия 3: 2-хлор-4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиридин

[00184] Смесь пиридина (1,1 экв.) и $Cu(OAc)_2$ (1,1 экв.) в DCE (0,37 М) перемешивали при 75°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до RT и добавляли раствор указанного выше продукта (1,0 экв.) в DCE (0,1 М), а затем циклопропилбороновую кислоту (2,0 экв.) и Na_2CO_3 (2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. в атмосфере кислорода. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc от 10:1 до 2:1) для получения титульного соединения в виде коричневого масла. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=320$.

Промежуточное соединение A13: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиколинонитрил



[00185] Стадия 1: 5-гидрокси-2-метилпиридин 1-оксид

[00186] К раствору 6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.) в DCM (0,5 M) добавляли *m*-CPBA (1,2 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в горячем EtOH, затем охлаждали до RT и обрабатывали с помощью Et₂O. Осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, сушили для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=126.

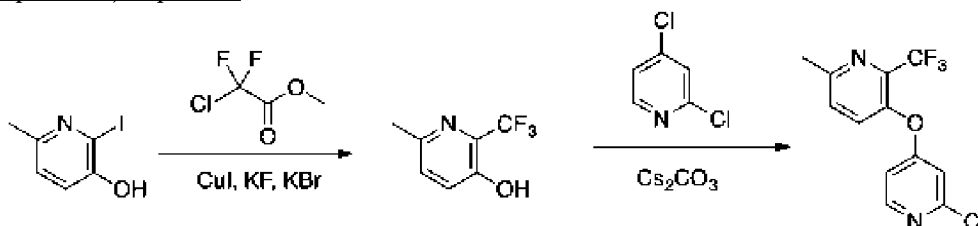
[00187] Стадия 2: 3-гидрокси-6-метилпиколинонитрил

[00188] Смесь указанного выше продукта (1,0 экв.), TMSCN (3,5 экв.) и TEA (2,5 экв.) в MeCN (3,0 мл) запаивали в трубчатом реакторе. Смесь перемешивали при 150°C в течение 2,5 ч. в микроволновой печи. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде черного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=135; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,34 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H).

[00189] Стадия 3: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиколинонитрил

[00190] Смесь указанного выше продукта (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в DMSO (0,37 M) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Затем смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc от 10:1 до 3:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=246.

Промежуточное соединение A14: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-(трифторметил)пиридин



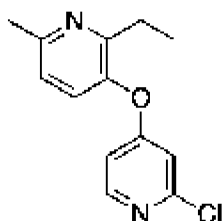
[00191] Стадия 1: 6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ола

Смесь 2-йодо-6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), метил-2-хлор-2,2-дифторацетата (3,0 экв.), CuI (1,5 экв.), KF (2 экв.), KBr (2,0 экв.) в DMF (0,2 M) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc от 1:0 до 50:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=178,4$.

[00192] Стадия 2: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-(трифторметил)пиридин

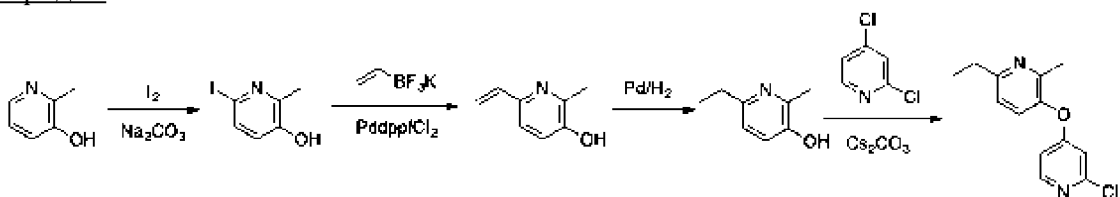
Смесь 6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (2,0 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в DMSO (0,1 M) перемешивали при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT, обрабатывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc 2:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=289$.

Промежуточное соединение A15: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-этил-6-метилпиридин



[00193] Смесь 2-этил-6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,0 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в DMF (1,5 M) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь фильтровали и промывали с помощью вода, экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 20:1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=249$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J=5,6, 2,4$ Гц, 1H), 2,60 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A16: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2-метилпиридин



[00194] Стадия 1: 6-йодо-2-метилпиридин-3-ол

[00195] Смесь 2-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), I_2 (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2,2 экв.) в H_2O (0,46 M) перемешивали при RT в течение 1 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. pH раствора доводили до 6 с помощью HCl (2 Н). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой (10 мл, 2 раза) и сушили для получения желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в EtOAc при 80°C и добавляли петролейный простой эфир (70 мл). Смесь охлаждали до комнатной температуры. Кристаллизованное твердое вещество фильтровали и сушили для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

[00196] Стадия 2: 2-метил-6-винилпиридин-3-ол

[00197] Смесь 6-йодо-2-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), трифтор(винил)бората калия (1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 экв.), K_2CO_3 (3,0 экв.) в 1,4-диоксане/воде (20:1, 0,85 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле для получения титульного соединения в виде желтого масла.

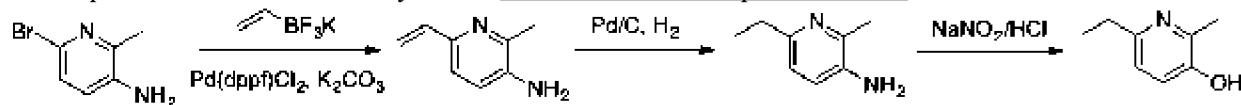
[00198] Стадия 3: 6-этил-2-метилпиридин-3-ол

[00199] К раствору 2-метил-6-винилпиридин-3-ола (1,0 экв.) в MeOH (0,35 M) добавляли Pd/C (10% масс., 0,02 экв.). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. в атмосфере H_2 . Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого масла.

[00200] Стадия 4: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2-метилпиридин

[00201] Смесь 6-этил-2-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,0 экв.), Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMF (0,58 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь фильтровали и промывали водой (15 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл, 3 раза). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл, 2 раза), а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 20:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 249,1$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,30 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=5,6$, 2,4 Гц, 1H), 2,76 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Альтернативный способ получения 6-этил-2-метилпиридин-3-ола



Стадия 1: 2-метил-6-винилпиридин-3-амин

[00202] Смесь 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (1,0 экв.), $C_2H_5BF_3K$ (1,2 экв.), K_2CO_3 (3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 экв.) в 1,4-диоксане: H_2O (4:1, 0,27 M) перемешивали в

атмосфере аргона при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT и разводили водой и EtOAc. Отделяли органический слой и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=10:1-1:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=135.

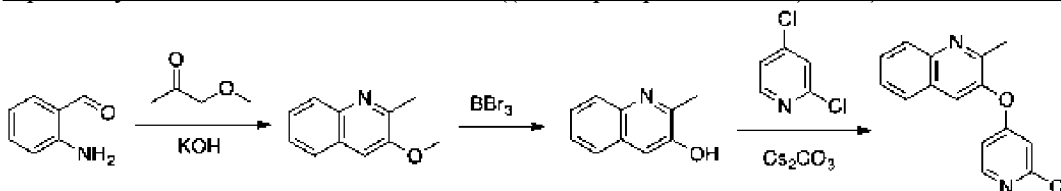
Стадия 2: 6-этил-2-метилпиридин-3-амин

[00203] Смесь 2-метил-6-винилпиридин-3-амин (1,0 экв.) и Pd/C (10%, 0,01 экв.) в MeOH (2,1 M) перемешивали в атмосфере H₂ при RT в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 6-этил-2-метилпиридин-3-ол

[00204] При 0°C к раствору 6-этил-2-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.) в водн. HCl (1,0 N, 5 экв.) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (1,5 экв.) в H₂O (3,1 M). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., а затем нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT, дважды промывали с помощью EtOAc. Водный слой концентрировали и pH довели до ~7 с помощью 3,0 M водн. раствора NaOH. Растворитель полностью выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в DCM/MeOH (об./об.=8:1). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=138.

Промежуточное соединение A17: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метилхинолин



[00205] Стадия 1: 3-метокси-2-метилхинолин

Смесь 2-аминобензальдегида (1,0 экв.), 1-метоксипропан-2-она (1,4 экв.), KOH (1 экв.) в EtOH-воде (5:1, 0,34 M) нагревали при 85°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до RT и выделяли. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 15:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла.

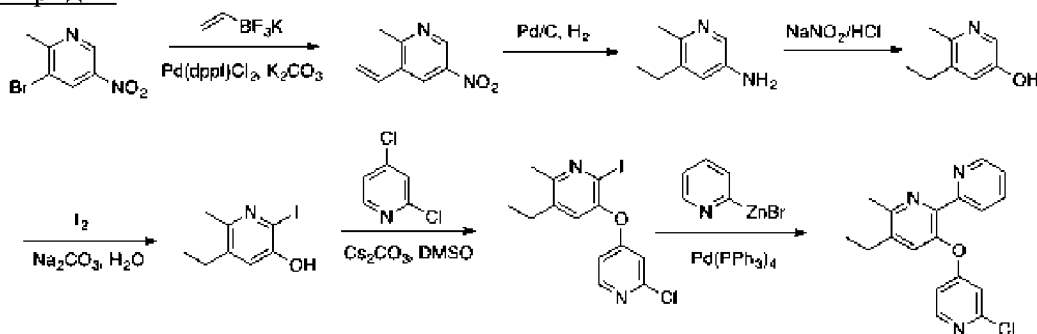
[00206] Стадия 2: 2-метилхинолин-3-ол

Раствор 3-метокси-2-метилхинолина (5,7 г, 32,95 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (0,33 M) охлаждали до -20°C. Медленно добавляли BBr₃ (3,0 экв.) в атмосфере аргона и полученную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS и TLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до температуры ниже 0°C, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM/MeOH. Органический слой концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

[00207] Стадия 3: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метилхинолин

Смесь 2-метилхинолин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,2 экв.), Cs₂CO₃ (3,0 экв.) в DMSO (0,16 M) перемешивали при 150°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Смесь охлаждали до RT, обрабатывали водой, экстрагировали с помощью EtOAc, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 4:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,56 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H).

Промежуточное соединение A18: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-этил-6-метил-2,2'-бипиридин



Стадия 1: 2-метил-5-нитро-3-винилпиридин

[00208] В атмосфере аргона смесь 3-бром-2-метил-5-нитропиридина (1,0 экв.), трифтор(винил)бората калия (1,0 экв.), K₂CO₃ (2,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0,1 экв.) в диоксане/H₂O (об./об.=4:1, 0,5 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целитовую прокладку. Фильтрат разводили EtOAc, промывали водой, соевым раствором и органический слой сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле для получения титульного соединения. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=165,3.

Стадия 2: 5-этил-6-метилпиридин-3-амин

[00209] Смесь 2-метил-5-нитро-3-винилпиридина (1,0 экв.) и Pd/C (10%, 0,01 экв.) в MeOH (0,3 M) перемешивали в атмосфере H₂ при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=137,2.

Стадия 3: 5-этил-6-метилпиридин-3-ол

[00210] При 0°C к перемешиваемому раствору 5-этил-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.) в 1,0 N водн. HCl (0,7 M) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (1,0 экв.) в H₂O (7 M). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч., а затем нагревали при 70°C еще в течение 2 ч. Полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. и нейтрализовали с помощью NaHCO₃ до pH ~8, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄.

Титульное соединение получали после удаления растворителя. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=138,2$.

Стадия 4: 5-этил-2-йодо-6-метилпиридин-3-ол

[00211] Смесь 5-этил-6-метилпиридин-3-ола (1,9 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.), I_2 (3,52 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.) и Na_2CO_3 (3,23 г, 30,5 ммоль, 2,2 экв.) в H_2O (50 мл) перемешивали при RT в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 10:1 до 5:1) для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=264,2$.

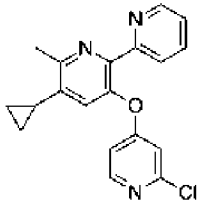
Стадия 5: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-этил-2-йодо-6-метилпиридин

[00212] Смесь 5-этил-2-йодо-6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,05 экв.) и Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMF (0,2 M) перемешивали в течение 16 ч. при $100^\circ C$ в атмосфере аргона. Смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором 10 раз, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 50:1 до 10:1) для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=375,0$.

Стадия 6: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-этил-6-метил-2,2'-бипиридин

[0013] К смеси 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-этил-2-йодо-6-метилпиридина (1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 экв.) в DMA (0,4 M) добавляли бромид пиридин-2-илцинка (II) (0,5 M в THF, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали. Остаток разводили EtOAc, промывали солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=326,2$.

[00214] Следующее промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения A18.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS $[M+1]^+$ и/или 1H ЯМР
A19		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=338,2$

Промежуточное соединение A20: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-изопропил-6-метил-2,2'-бипиридин

[00215] При 0°C к суспензии AlBr_3 (1,0 экв.) в сухом DCM (0,2 М) добавляли аминальдегид (1,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере аргона перед добавлением по каплям раствора метил-2-метилфуран-3-карбоксилата (1,0 экв.) в DCM (0,1 М). Полученную суспензию перемешивали при RT в течение 16 ч., а затем гасили насыщ. водным раствором NaHCO_3 . Смесь разделяли между диэтиловым эфиром и водой, отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент петролейный простой эфир/ЭтОАс от 100:1 до 2:1) для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): 248,1.

[00216] К раствору метил-5-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-2-метилфуран-3-карбоксилат (1,0 экв.) в THF (0,12 М) добавляли CH_3MgBr (4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. в атмосфере аргона перед гашением насыщ. NaHCO_3 . Смесь разделяли между EtOAc/водой. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . После удаления растворителя получали титульное соединение и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=248,1$.

[00217] К раствору 2-(5-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-2-метилфуран-3-ил)пропан-2-ола (1,0 экв.) в DCM (0,25 M) добавляли MnO_2 (3,0 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при RT. Смесь фильтровали через целитовую прокладку, фильтрат концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент петролейный простой эфир/EtOAc от 100:1 до 2:1) для получения титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=246,1$.

[00218] Раствор (4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанона (1,0 экв.) в $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:1, 0,15 М) в запаянной пробирке перемешивали в течение 8 ч. при 170°C. Растворители удаляли и лиофилизировали

остаток для получения титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=245,2$.

Стадия 5: 6-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-[2,2'-бипиридин]-3-ол

[00219] Смесь 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ола (370 мг, 1,51 ммоль, 1,0 экв.), *p*-TsOH (317 мг, 1,67 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле кипятили с обратным холодильником при 135°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь концентрировали для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=227,3$.

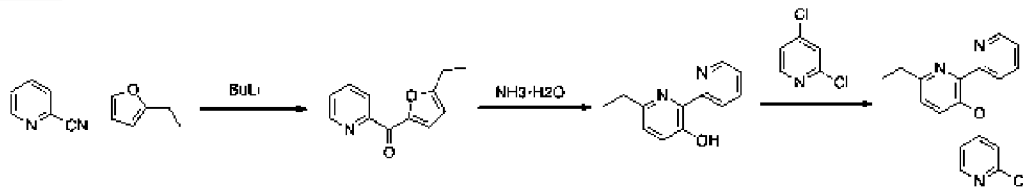
Стадия 6: 5-изопропил-6-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ол

[00220] Смесь 6-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-[2,2'-бипиридин]-3-ола (343 мг, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10%, 0,06 экв.) в THF/MeOH (5:1, 0,025 M) перемешивали в атмосфере H₂ при RT в течение 5 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=229,1$.

Стадия 7: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-изопропил-6-метил-2,2'-бипиридин

[00221] Смесь 5-изопропил-6-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (2,0 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в DMSO (0,1 M) перемешивали при 150°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до RT и гасили водой. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент MeOH/DCM от 0 до 5%) для получения титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=340,1$.

Промежуточное соединение A21: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2,2'-бипиридин



[00222] Соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения A1.

Стадия 1: (5-этилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанон

[00223] При 0°C к перемешиваемому раствору 2-этилфурана (2,0 г, 20,8 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (80 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 M, 10,8 мл, 27,1 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до -78°C. Раствор пиколинитрила (2,4 г, 22,9 ммоль, 1,1 экв.) в Et₂O (20 мл) по каплям добавляли к указанной выше смеси. Полученную смесь перемешивали при RT в течение 1,5 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Значение pH смеси доводили до ~5 с помощью 2 N HCl. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали водой и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством FCC (элюент: PE/EA=10:1) для получения соединения **3** (1,25 г, 30%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=202,2$.

Стадия 2: 6-этил-[2,2'-бипиридин]-3-ол

[00224] Смесь (5-этилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанона (1,25 г, 4,97 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (10 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мл), помещенную в запаянную пробирку, нагревали при 170°C в течение 8 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT и удаляли растворители для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 201,2$

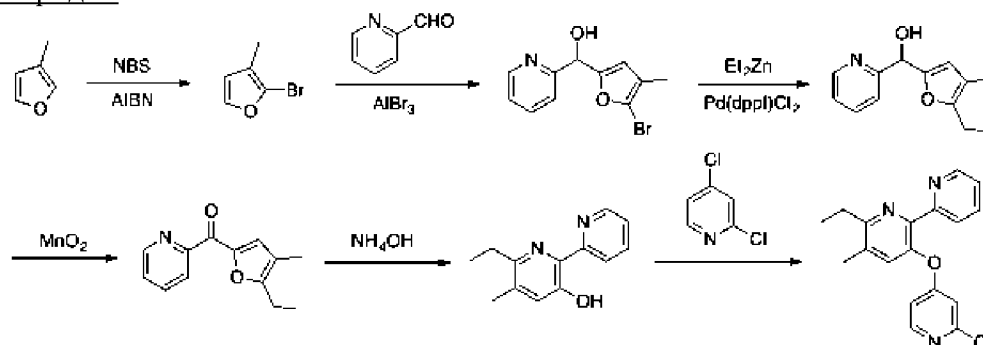
Стадия 3: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2,2'-бипиридин

[00225] Смесь 6-этил-[2,2'-бипиридин]-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,05 экв.) и Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMF (0,4 М) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EA. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством FCC (элюент: PE/EA=2:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 312,1$.

[00226] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения A21.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS $[\text{M}+1]^+$ и/или ^1H ЯМР
A22		LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 311,1$
A45		LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 311,1$

Промежуточное соединение A23: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-5-метил-2,2'-бипиридин



Стадия 1: 2-бром-3-метилфуран

[00227] Смесь 3-метилфурана (1,0 экв.), NBS (1,0 экв.) и AIBN (0,08 экв.) в Et_2O (0,5 М) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Продукт получали

после рутинного выделения и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (5-бром-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол

[00228] При 0°C к раствору 2-бром-3-метилфурана (1,0 экв.) в Et₂O (0,5 M) частями добавляли AlBr₃ (1,0 экв.). После перемешивания смеси при 0°C в течение 0,5 ч., добавляли пиколинальдегид (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. в атмосфере аргона перед гашением водн. NaOH. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=20:1-5:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺: 268.

Стадия 3: (5-этил-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол

[00229] При 0°C к смеси (5-бром-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанола (1,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0,05 экв.) в THF (0,25 M) по каплям добавляли Et₂Zn (3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь наливали в ледяную воду и фильтровали через целитовую прокладку. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=20:1-5:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺: 218.

Стадия 4: (5-этил-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол

[00230] Смесь (5-этил-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанола (1,0 экв.) и MnO₂ (5,0 экв.) в THF (0,2 M) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺: 216.

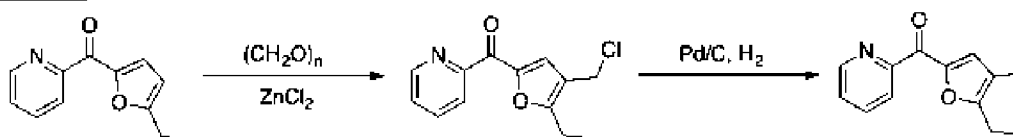
Стадия 5: 6-этил-5-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ол

[00231] Смесь (5-этил-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанола (1,0 экв.) и NH₃·H₂O/MeOH (1:1, 0,2 M) в запаянной пробирке нагревали при 170°C в течение 8 ч. Растворители удаляли для получения титульного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺: 215.

Стадия 6: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-5-метил-2,2'-бипиридин

[00232] Смесь 6-этил-5-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в DMF (0,5 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до RT, разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=10:1-1:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺: 326.

Альтернативный способ получения (5-этил-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанона:



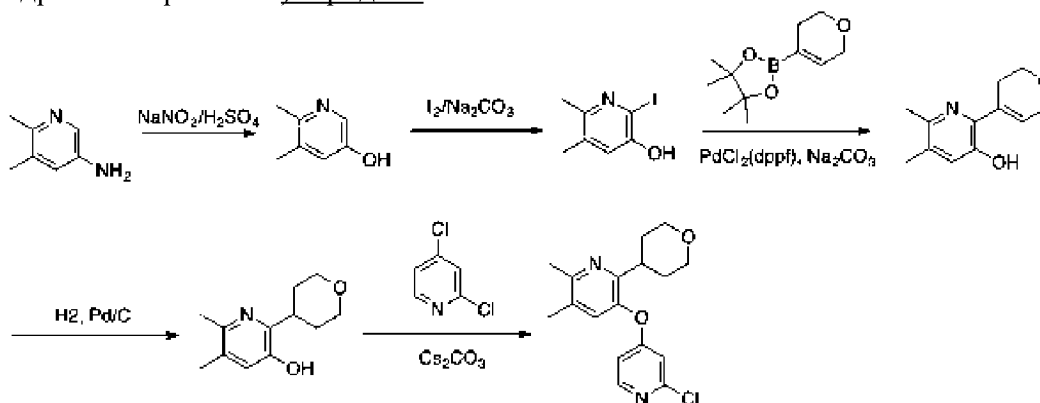
Стадия 1: (4-(хлорметил)-5-этилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанон

[00233] Смесь (5-этилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанона (1,0 экв.), $(\text{HCHO})_n$ (4,0 экв.), ZnCl_2 (4,0 экв.) и HCl /диоксана (10 экв.) в DCE (0,22 М) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Большую часть растворителя удаляли и pH остатка доводили до ~8 с помощью 1,0 М водн. NaOH . Смесь разводили DCM. Отделяли органический слой и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =20:1-5:1) для получения титульного соединения в виде коричневого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=250$.

Стадия 2: (5-этил-4-метилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанон

[00234] Смесь (4-(хлорметил)-5-этилфуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанона (1,0 экв.), Pd/C (10%, 0,03 экв.) и TEA (2,0 экв.) в EtOAc (0,2 М) перемешивали в атмосфере H_2 при RT в течение 2,5 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =10:1-5:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=216$.

Промежуточное соединение A24:3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5,6-диметил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридина



Стадия 1: 5,6-диметилпиридин-3-ол

[00235] При 0°C к смеси 5,6-диметилпиридин-3-амина (1,0 экв.) в 2 М H_2SO_4 (0,33 М) по каплям добавляли раствор NaNO_2 (1,0 экв.) в H_2O . Смесь перемешивали в течение 30 мин при RT, 2 ч. при 70°C, а затем 16 ч. при RT. Смесь разводили $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Удаляли растворитель для получения титульного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=124,4$.

Стадия 2: 2-йодо-5,6-диметилпиридин-3-ол

[00236] К смеси 5,6-диметилпиридин-3-ола (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2,0 экв.) в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1:4, 0,15 M) частями добавляли I_2 (1,1 экв.) и смесь перемешивали при RT в течение 0,5 ч. Смесь разводили $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$, отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =2:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=250,0$.

Стадия 3: 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-диметилпиридин-3-ол

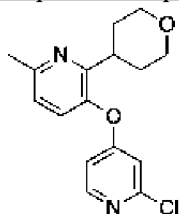
[00237] Смесь 2-йодо-5,6-диметилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,5 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,1 экв.) и Na_2CO_3 (2,0 экв.) в диоксане/ H_2O (10:1, 0,2 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь разводили $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$, отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =3:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=206,4$.

Стадия 4: 5,6-диметил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ол

[00238] Смесь 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-диметилпиридин-3-ола (1,0 экв.), Pd/C (20% масс., 0,05 экв.) в MeOH (0,1 M) перемешивали в атмосфере H_2 при RT в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=208,4$.

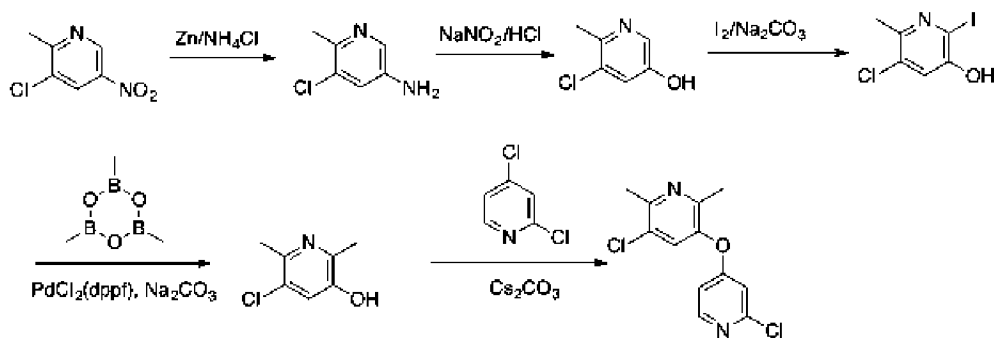
Стадия 5: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5,6-диметил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин

[00239] Смесь 6-диметил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,1 экв.), Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMSO (0,1 M) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до RT и разводили EtOA и водой. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =3:1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=319,3$.

Промежуточное соединение A25: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин

[00240] Это соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения A24. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=305$.

Промежуточное соединение A26: 3-хлор-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,6-диметилпиридин



Стадия 1: 5-хлор-6-метилпиридин-3-амин

[00241] К смеси 3-хлор-2-метил-5-нитропиридина (1,0 экв.) в MeOH/H₂O (1:1, 0,6 M) добавляли порошок Zn (10 экв.) и NH₄Cl (10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и твердый осадок промывали EtOAc. Отделяли органический слой и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=5:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=143,1.

Стадия 2: 5-хлор-6-метилпиридин-3-ол

[00242] При 0°C к раствору 5-хлор-6-метилпиридин-3-амина (1,0 экв.) в 1 M HCl (0,56 M) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (1,1 экв.) в воде (3,0 M) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч., затем нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщ. водн. Na₂CO₃ (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH=30:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=144,1.

Стадия 3: 5-хлор-2-йодо-6-метилпиридин-3-ол

[00243] При 0°C к смеси 5-хлор-6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), Na₂CO₃ (2,0 экв.) в воде (1,0 M) добавляли I₂ (1,0 экв.) и смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOA и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=5:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=270,0.

Стадия 4: 5-хлор-2,6-диметилпиридин-3-ол

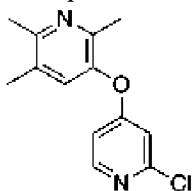
[00244] Смесь 5-хлор-2-йодо-6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), триметилбороксина (1,1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 экв.) и K₂CO₃ (2,5 экв.) в диоксане (0,2 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакцию гасили водн. NH₄Cl (10 мл) и смесь фильтровали через целитовую прокладку. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой

эфир/EtOAc=10:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=158,1$.

Стадия 5: 3-хлор-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,6-диметилпиридин

[00245] К раствору 5-хлор-2,6-диметилпиридин-3-ола (1,0 экв.) в DMF (0,07 М) добавляли 2,4-дихлорпиридин (1,1 экв.) и Cs_2CO_3 (2,5 экв.). После перемешивания в атмосфере аргона при 100°C в течение 16 ч., реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, а затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=6:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=269,0$.

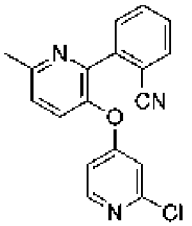
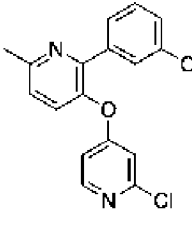
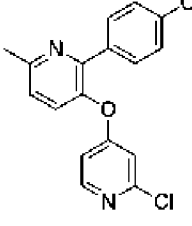
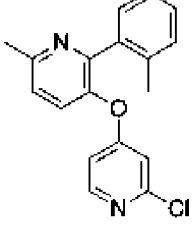
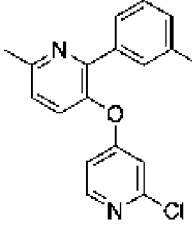
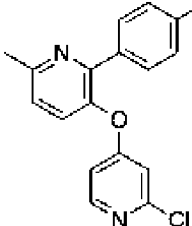
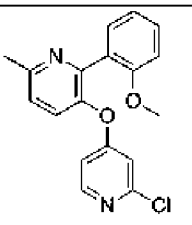
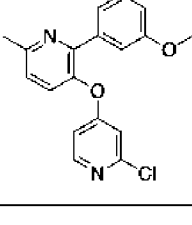
Промежуточное соединение A27: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,5,6-триметилпиридин

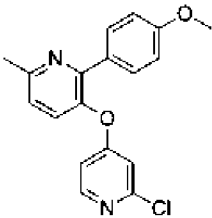
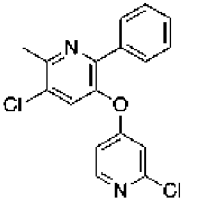


[00246] Это соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения A26. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=249,1$.

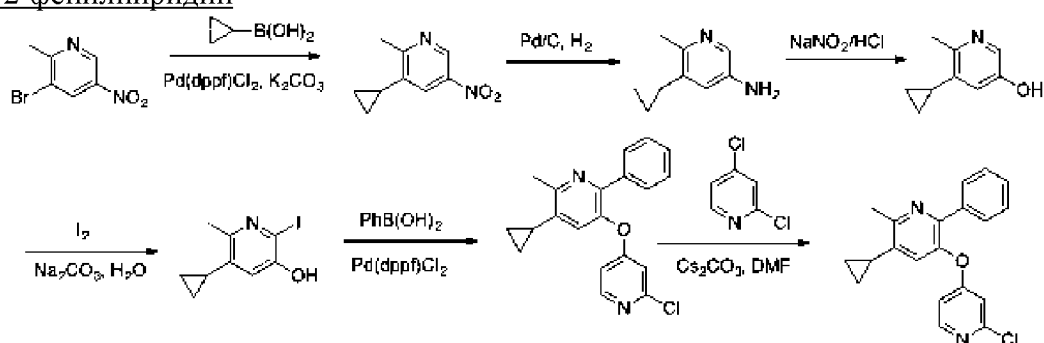
[00247] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения A6.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS $[M+1]^+$ и/или 1H ЯМР
A28		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=315$
A29		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=315$
A30		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=315,3$

A31		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=322$
A32		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=322$
A33		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=322$
A34		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=311$
A35		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=311$
A36		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=311$
A37		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=327$
A38		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=327,3$

A39		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=327,3$
A40		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=331,0$

Промежуточное соединение A41: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-циклопропил-6-метил-2-фенилпиридин



Стадия 1: 3-циклопропил-2-метил-5-нитропиридин

[00248] Раствор 3-бром-2-метил-5-нитропиридина (1,0 экв.), циклопропилбороновой кислоты (1,2 экв.), Na_2CO_3 (2,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) в диоксане/ H_2O (10:1, 0,3 М) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь фильтровали, и фильтрат разводили ЕА, промывали водой, солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=179,2$.

Стадия 2: 5-циклопропил-6-метилпиридин-3-амин

[00249] Смесь 3-циклопропил-2-метил-5-нитропиридина (1,0 экв.), Pd/C (10% масс., 0,1 экв.) в MeOH (0,3 М) перемешивали в атмосфере H_2 при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=149,2$.

Стадия 3: 5-циклопропил-6-метилпиридин-3-ол

[00250] При 0°C к перемешиваемому раствору 5-циклопропил-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.) в 1 Н водн. HCl (0,3 М) по каплям добавляли раствор NaNO_2 (1,0 экв.) в H_2O (2,7 М). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C , 2ч. при 70°C и 16 ч. при RT. pH смеси доводили до ~8 с помощью NaHCO_3 , а затем экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 . Титульное соединение получали после удаления растворителя. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=150,4$.

Стадия 4: 5-циклопропил-2-йодо-6-метилпиридин-3-ол

[00251] Смесь 5-циклопропил-6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), I_2 (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2,2 экв.) в H_2O (0,25 M) перемешивали при RT в течение 2 ч. Смесь экстрагировали с помощью ЕА и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ $EtOAc$ =от 10:1 до 5:1) для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=276,1$.

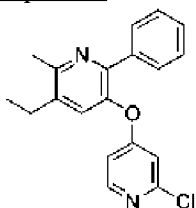
Стадия 5: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-циклопропил-6-метил-2-фенилпиридин

[00252] Раствор 5-циклопропил-2-йодо-6-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.), фенилбороновой кислоты (1,2 экв.), Na_2CO_3 (2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 экв.) в диоксане/ H_2O (10:1, 0,1 M) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь фильтровали, фильтрат разводили с помощью ЕА, промывали водой, соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=226,3$.

Стадия 6: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-циклопропил-6-метил-2-фенилпиридин

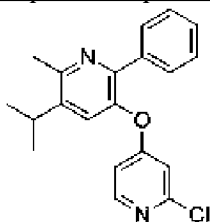
[00253] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-циклопропил-6-метил-2-фенилпиридина (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,05 экв.) и Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMF (0,1 M) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь разводили ЕА и соевым раствором. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ $EtOAc$ =от 50:1 до 5:1) для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=337,1$.

Промежуточное соединение A42: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-этил-6-метил-2-фенилпиридин

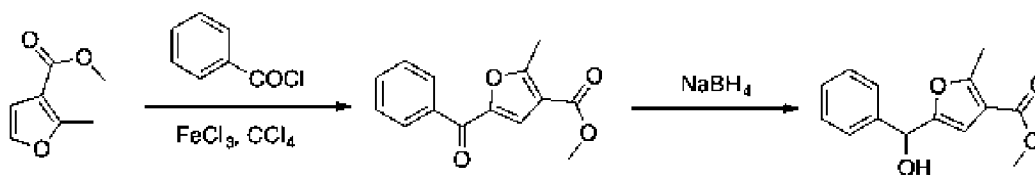


[00254] Это соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения A41. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=325,1$.

Промежуточное соединение A43: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5-изопропил-6-метил-2-фенилпиридин



[00255] Это соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения A20, с небольшой модификацией.



Стадия 1: Метил-5-бензоил-2-метилфуран-3-карбоксилат

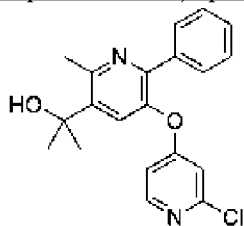
[00256] К суспензии FeCl_3 (0,013 экв.) в CCl_4 (4,5 М) добавляли бензоилхлорид (1,05 экв.), а затем метил-2-метилфуран-3-карбоксилат (6,0 г, 42,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., а затем разделяли между DCM/водой. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/ EtOAc =от 1:0 до 10:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: Метил-5-(гидрокси(фенил)метил)-2-метилфуран-3-карбоксилат

[00257] При 0°C к раствору метил-5-бензоил-2-метилфуран-3-карбоксилата (1,0 экв.) в MeOH (1,0 М) частями добавляли NaBH_4 (2,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C . Реакцию гасили насыщ. NH_4Cl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/ EtOAc =от 1:0 до 5:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла.

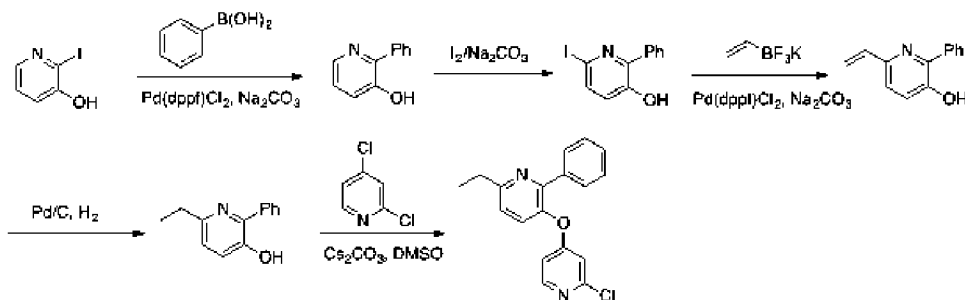
[00258] Остальные стадии осуществляли способом, описанным для промежуточного соединения A20 (стадии 2-7). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент MeOH/DCM =от 0 до 5%) для получения промежуточного соединения A43 в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=339,3$.

Промежуточное соединение A44: 2-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метил-6-фенилпиридин-3-ил)пропан-2-ол



[00259] Это соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения A43. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/DCM =от 0 до 5%) для получения титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=355$.

Промежуточное соединение A45: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2-фенилпиридин



Стадия 1: 2-фенилпиридин-3-ол

[00260] Смесь 2-йодопиридин-3-ола (1,0 экв.), фенолбороновой кислоты (1,1 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,1 экв.) и Na_2CO_3 (2,0 экв.) в диоксане/ H_2O (10:1, 0,2 М) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь разводили DCM. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =3:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=172,2$.

Стадия 2: 6-йодо-2-фенилпиридин-3-ол

[00261] К смеси 2-фенилпиридин-3-ола (1,0 экв.) и Na_2CO_3 (2,0 экв.) в THF/ H_2O (4:1, 0,15 М) частями добавляли I_2 (1,1 экв.) и смесь перемешивали при RT в течение 0,5 ч. перед разведением DCM. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =4:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=297,9$.

Стадия 3: 2-фенил-6-винилпиридин-3-ол

[00262] Смесь 6-йодо-2-фенилпиридин-3-ола (1,0 экв.), $\text{CH}_2\text{CHBF}_3\text{K}$ (1,5 экв.), K_2CO_3 (2,0 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,1 экв.) в диоксане/ H_2O (4:1, 0,1 М) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь разводили DCM и отделяли органический слой, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =3:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=198,0$.

Стадия 4: 6-этил-2-фенилпиридин-3-ол

[00263] Смесь 2-фенил-6-винилпиридин-3-ола (1,0 экв.) и Pd/C (10% масс., 0,02 экв.) в MeOH (0,06 М) перемешивали в атмосфере H_2 при RT в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=200,0$.

Стадия 5: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2-фенилпиридин

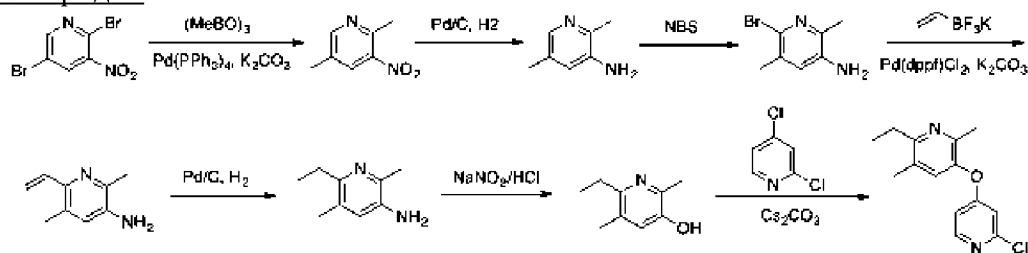
[00264] Смесь 6-этил-2-фенилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (2,0 экв.) и Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMSO (0,1 М) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Смесь разводили EtOAc и водой. Отделяли органический слой и

сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =4:1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=311,1$.

[00265] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения A45.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ и/или ^1H ЯМР
A46		LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=315$
A47		LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=315$
A48		LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=315,3$

Промежуточное соединение A49: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2,5-диметилпиридин



Стадия 1: 2,5-диметил-3-нитропиридин

[00266] Смесь 2,5-дибром-3-нитропиридина (1,0 экв.), триметилбороксина (3,0 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (0,04 экв.) и K_2CO_3 (6,0 экв.) в диоксане (0,25 М) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь выделяли и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =5:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=153$.

Стадия 2: 2,5-диметилпиридин-3-амин

[00267] Смесь 2,5-диметил-3-нитропиридина (1,0 экв.), 10% Pd/C (10% масс., 0,01 экв.) в MeOH (0,3 М) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 16 ч. при RT. Твердое

вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=123$.

Стадия 3: 6-бром-2,5-диметилпиридин-3-амин

[00268] При 0°C к перемешиваемому раствору 2,5-диметилпиридин-3-амина (1,0 экв.) в MeCN (0,4 M) частями добавляли NBS (1,0 экв.) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., а затем гасили водой. Удаляли ацетонитрил и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Титульное соединение получали после удаления растворителя. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=201$.

Стадия 4: 2,5-диметил-6-винилпиридин-3-амин

[00269] Смесь 6-бром-2,5-диметилпиридин-3-амина (1,0 экв.), трифтор(винил)бората калия (1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 экв.) и K₂CO₃ (3,0 экв.) в диоксане/воде (14:1, 0,27 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь выделяли и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=5:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=150$.

Стадия 5: 6-этил-2,5-диметилпиридин-3-амин

[00270] Смесь 2,5-диметил-6-винилпиридин-3-амина (1,0 экв.), Pd/C (10% масс., 0,01 экв.) в MeOH (0,32 M) перемешивали в атмосфере H₂ при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=151$.

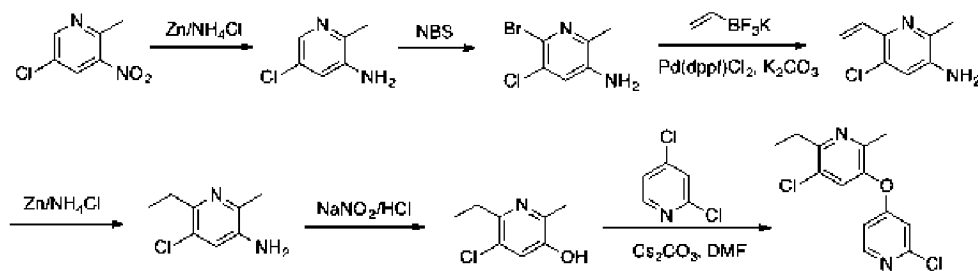
Стадия 6: 6-этил-2,5-диметилпиридин-3-ол

[00271] При 0°C к раствору 6-этил-2,5-диметилпиридин-3-амина (1,0 экв.) в 1 N HCl (0,16 M) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (1,0 экв.) в H₂O (2,4 M). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем нагревали до 70°C в течение 16 ч. После доведения pH до -8 с помощью 1,0 M водн. NaOH, смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM/MeOH (об./об.=10/1). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=152$.

Стадия 7: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2,5-диметилпиридин

[00272] Смесь 6-этил-2,5-диметилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в DMF (0,25 M) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона, а затем смесь разводили водой и EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=2:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=263$.

Промежуточное соединение A50: 3-хлор-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-этил-6-метилпиридин



Стадия 1: 5-хлор-2-метилпиридин-3-амин

[00273] К раствору 5-хлор-2-метил-3-нитропиридина (30,0 г, 0,17 моль, 1,0 экв.) в EtOH/насыщ. водн. NH_4Cl (1:4, 0,7 М) добавляли порошок Zn (4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при RT перед фильтрацией через целитовую прокладку. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH=100:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=142,0$.

Стадия 2: 6-бром-5-хлор-2-метилпиридин-3-амин

[00274] При 0°C к раствору 5-хлор-2-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 М) частями добавляли NBS (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч., а затем гасили ледяной водой (100 мл). Часть растворителя удаляли при пониженном давлении и остаток экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=5:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=221,0$.

Стадия 3: 5-хлор-2-метил-6-винилпиридин-3-амин

[00275] Смесь 6-бром-5-хлор-2-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.), трифтор(винил)бората калия (1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,05 экв.) и K_2CO_3 (2,5 экв.) в диоксане/воде (5:1, 0,4 М) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. в атмосфере. Смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=8:1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=169,0$.

Стадия 4: 5-хлор-6-этил-2-метилпиридин-3-амин

[00276] К раствору 5-хлор-2-метил-6-винилпиридин-3-амин (1,0 экв.) и насыщ. водн. NH_4Cl /EtOH (2:1, 0,5 М) добавляли порошок Zn (5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целитовую прокладку, и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 100% DCM) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=171,0$.

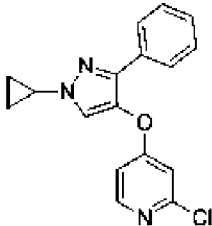
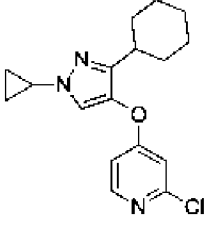
Стадия 5: 5-хлор-6-этил-2-метилпиридин-3-ол

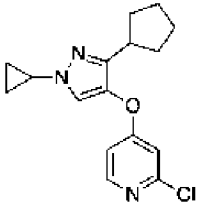
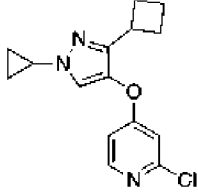
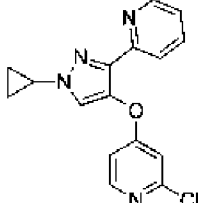
[00277] При 0°C к раствору 5-хлор-6-этил-2-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.) в 1 Н водн. HCl (0,25 М) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (1,5 экв.) в воде (3,0 М) и смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C, а затем 16 ч. при 70°C. Добавляли насыщенный водн. NaHCO₃ и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH=100:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=172,0.

Стадия 6: 3-хлор-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-этил-6-метилпиридин

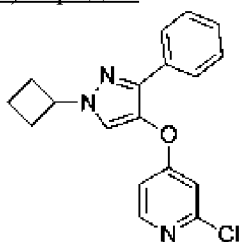
[00278] К раствору 5-хлор-6-этил-2-метилпиридин-3-ола (1,0 экв.) в DMF (0,4 М) добавляли 2,4-дихлорпиридин (1,2 экв.) и Cs₂CO₃ (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона и охлаждали при RT. Добавляли ледяную воду (100 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=10:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=283,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,77 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,74 (дд, *J*=6,0, 2,4 Гц, 1H), 2,96 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,32 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

[00279] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения A12.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS [M+1] ⁺ и/или ¹ H ЯМР
A51		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =312,2; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,20 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,35-7,24 (м, 3H), 6,92 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 1,26-1,20 (м, 2H), 1,12-1,07 (м, 2H).
A52		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =318,2

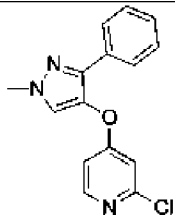
A53		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=304$
A54		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=290$
A55		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=313$

Промежуточное соединение A56: 2-хлор-4-((1-циклобутил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридин



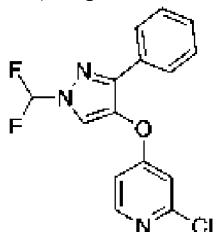
[00280] Смесь 2-хлор-4-((3-фенил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридина (1,0 экв.), бромциклобутана (2,0 экв.) и K_2CO_3 (2,0 экв.) в диоксане (0,35 М) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT и разводили EtOAc. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=5:1-1:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=326$.

[00281] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения A56.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS $[M+1]^+$ и/или 1H ЯМР
A57		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=286,1$

A58		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=300,1$
A59		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=336,1$
A60		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=314,2$
A61		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=328$
A62		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=322,1$
A63		LC-MS (m/z): $[M+1]^+=334$

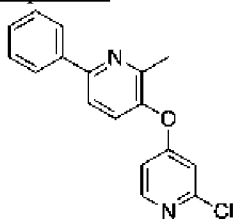
Промежуточное соединение A64: 2-хлор-4-((1-(диформетил)-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридин



[00282] Смесь 2-хлор-4-((3-фенил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридина (1,0 экв.), диэтил(бромдиформетил)фосфонит (10 экв.), KF (2,0 экв.) и NaI (1,0 экв.) в MeCN (0,2 M) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-

хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=5:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=322,1$.

Промежуточное соединение A65: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метил-6-фенилпиридин



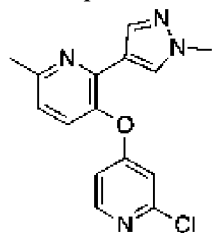
Стадия 1: 2-метил-6-фенилпиридин-3-ол

Смесь 6-йодо-2-метилпиридин-3-ола (стадия 1 для промежуточного соединения A16, 1,0 экв.), фенилбороновой кислоты (1,05 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (0,1 экв.) и K_2CO_3 (3,0 экв.) в диоксане/ H_2O (8:1, 0,61 M) перемешивали при 115°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир:EtOAc=10:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метил-6-фенилпиридин

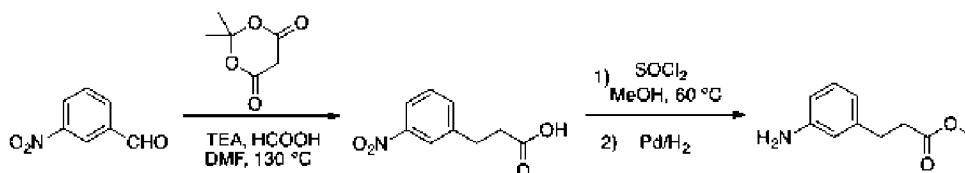
Смесь 2-метил-6-фенилпиридин-3-ола (1,0 экв.), 2,4-дихлорпиридина (1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (2,0 экв.) в DMF (0,36 M) перемешивали при 115°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь фильтровали и фильтрат обрабатывали водой, экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир:EtOAc=20:1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение A66: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин



Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-йодо-6-метилпиридина (стадия 1 для промежуточного соединения A3, 500 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (1,2 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (0,1 экв.), Na_2CO_3 (2,0 экв.) в диоксане/ H_2O (10:1, 0,13 M) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере аргона. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат разводили EtOAc, промывали водой, солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=301,1$.

Промежуточное соединение B1: Метил-3-(3-аминофенил)пропаноат



[00283] Стадия 1: 3-(3-нитрофенил)пропионовая кислота

[00284] При RT TEA (1,4 экв.) по каплям добавляли к перемешиваемой HCOOH (3,5 экв.). Полученный реагент добавляли к раствору 3-нитробензальдегида (1,0 экв.), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1,0 экв.) в DMF (2,5 M). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали до RT, разводили H₂O (200 мл), доводили pH до 9 насыщ. водн. NaHCO₃ и промывали с помощью EtOAc (2 раза, 50 мл). Водную фазу подкисляли до pH 2 с помощью конц. HCl. Осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали H₂O и сушили под вакуумом для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [2M-1]⁻=389.

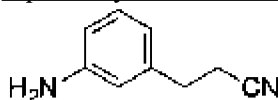
[00285] Стадия 2: Метил-3-(3-нитрофенил)пропаноат

[00286] К раствору указанного выше продукта (1,0 экв.) в MeOH (0,74 M) добавляли SOCl₂ (2,0 экв.) при RT. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до RT, концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили H₂O (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 раза, 50 мл). Органическую фазу промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (2 раза, 20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc 10:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества.

[00287] Стадия 3: Метил-3-(3-аминофенил)пропаноат

[00288] К перемешиваемому раствору указанного выше продукта (1,0 экв.) в MeOH (0,5 M) добавляли Pd/C (10% масс.) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 16 ч. при RT. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DCM (30 мл) и обрабатывали 4,0 M HCl/диоксаном (9 мл). Смесь концентрировали и остаток растирали с Et₂O (30 мл). Твердое вещество собирали посредством фильтрации, а затем растворяли в H₂O (100 мл). pH раствора доводили до приблизительно 9 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (2 раза, 50 мл). Слой DCM сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде немного желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=180.

Промежуточное соединение B2: 3-(3-аминофенил)пропаннитрил



[00289] Стадия 1: 3-(3-нитрофенил)пропанамид

[00290] К раствору 3-(3-нитрофенил)пропионовой кислоты (1,0 экв.) в DCM (0,25 M) добавляли NATU (1,2 экв.), смесь перемешивали при RT в течение 30 мин, затем

добавляли NH_4Cl (1,5 экв.) и DIEA (3,0 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение 4 ч., а затем гасили H_2O (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 раза, 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=195$.

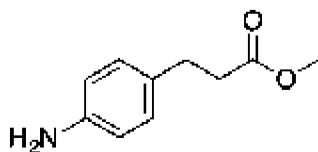
[00291] Стадия 2: 3-(3-нитрофенил)пропаннитрил

[00292] Смесь 3-(3-нитрофенил)пропанамида (1,0 экв.) и $(\text{CNCl})_3$ (1,5 экв.) в DMF (0,25 мМ) перемешивали при RT в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 раза, 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (60 мл), а затем сушили над Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 4:1 до 2:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=177$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,09 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,72 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).

[00293] Стадия 3: 3-(3-аминофенил)пропаннитрил

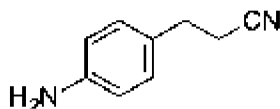
[00294] Смесь 3-(3-нитрофенил)пропаннитрила (1,0 экв.), Zn (5,0 экв.) в $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (1:1, 0,4 М) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Реакционную смесь охлаждали до RT и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EA. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Удаляли растворитель для получения титульного продукта в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=147$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6,95 (дд, $J=8,4, 7,2$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,43-6,39 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 2,73-2,68 (м, 4H).

Промежуточное соединение В3: Метил-3-(4-аминофенил)пропаноат



[00295] Соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения В1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,84 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,6$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение В4: 3-(4-аминофенил)пропаннитрил



[00296] Стадия 1: 3-(4-нитрофенил)пропанамида

[00297] К раствору 3-(4-нитрофенил)пропионовой кислоты (1,0 экв.) в DCM (0,4 М) добавляли НАТУ (1,2 экв.) и перемешивали при RT в течение 30 мин, затем добавляли NH_4Cl (1,5 экв.) и DIEA (3,0 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение 4 ч. перед

гашением с помощью H_2O (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 раза, 30 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Удаляли растворитель для получения титульного соединения в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

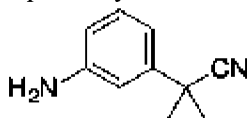
[00298] Стадия 2: 3-(4-нитрофенил)пропаннитрил

[00299] Смесь 3-(4-нитрофенил)пропанамида (1,0 экв.) и $(\text{CNCl})_3$ (1,5 экв.) в DMF (0,25 мМ) перемешивали при RT в течение 2 ч. Раствор гасили с помощью H_2O . Водный слой экстрагировали с помощью EA (3 раза, 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (60 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc от 4:1 до 2:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,21 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,90 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).

[00300] Стадия 3: 3-(4-аминофенил)пропаннитрил

[00301] К раствору 3-(4-нитрофенил)пропаннитрила (1,0 экв.) в MeOH (0,4 М) добавляли Pd/C (0,1 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. в атмосфере H_2 . Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=147$, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6,92 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 2,68 (с, 4H).

Промежуточное соединение B5: 2-(3-аминофенил)-2-метилпропаннитрил



[00302] Стадия 1: 2-метил-2-(3-нитрофенил)пропаннитрил

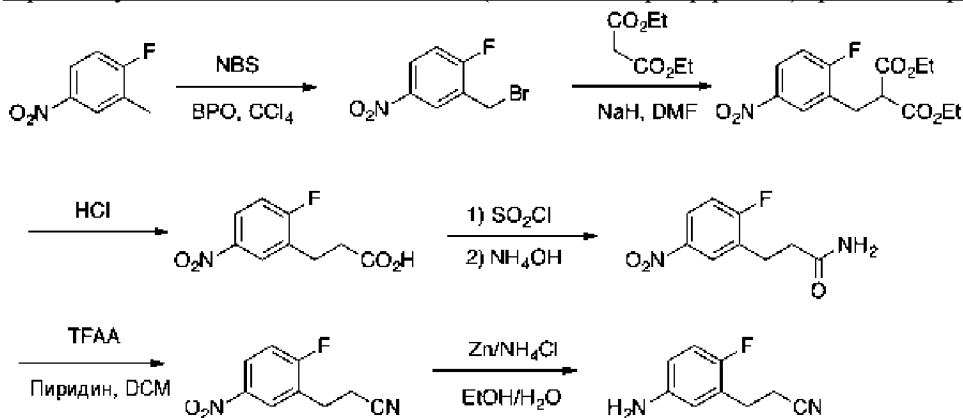
[00303] К раствору 2-(3-нитрофенил)ацетонитрила (1,0 экв.) в DMF (0,3 М) частями добавляли $t\text{-BuOK}$ (3,0 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и по каплям добавляли MeI (5,0 экв.). Затем смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Раствор смеси гасили с помощью NH_4Cl (водн., 50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Концентрировали органическую фазу. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 8:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14 (ддд, $J=8,0, 2,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,82 (ддд, $J=8,0, 2,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,83 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).

[00304] Стадия 2: 2-(3-аминофенил)-2-метилпропаннитрил

Смесь указанного выше продукта (1,0 экв.), Zn (5,0 экв.), NH_4Cl (10,0 экв.) в MeOH- H_2O (2:1, 0,15 мМ) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор смеси фильтровали, промывали с помощью EtOAc (10 мл). Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), и

органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали для получения остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/ EtOAc 5:1) для получения титульного продукта в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=161$, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76-6,72 (м, 2H), 6,57-6,53 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 1,61 (с, 6H).

Промежуточное соединение В6: 3-(3-амино-4-фторфенил)пропаннитрил



[00305] Стадия 1: 2-(бромметил)-1-фтор-4-нитробензол

[00306] Смесь 1-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,0 экв.), NBS (1,1 экв.) и ВРО (бензоилпероксида, 0,1 экв.) в CCl_4 (0,86 М) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc от 1:0 до 50:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества.

[00307] Стадия 2: Диэтил-2-(2-фтор-5-нитробензил)малонат

[00308] При 0°C к перемешиваемому раствору NaH (60% в масле, 1,0 экв.) в DMF (0,22 М) добавляли раствор диэтилмалоната (2,0 экв.) в DMF (2 М). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч., а затем к указанной выше смеси по каплям добавляли 2-(бромметил)-1-фтор-4-нитробензол (1,0 экв.) в DMF (0,34 М) и перемешивали в течение еще 0,5 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Полученную смесь разводили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Удаляли растворитель при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде масла.

[00309] Стадия 3: 2-(2-фтор-5-нитрофенил)пропионовая кислота

[00310] Смесь диэтил-2-(2-фтор-5-нитробензил)малонат (1,0 экв.) в 6 Н водн. HCl (31 экв., 0,19 М) нагревали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь охлаждали до RT, разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Удаляли растворитель при пониженном давлении, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой

эфир/EtOAc3:1) для получения титульного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20-8,12 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 1H), 3,07 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,75 (т, $J=7,6$ Гц, 2H).

Стадия 4: 2-(2-фтор-5-нитрофенил)пропанамид

[00311] Смесь 2-(2-фтор-5-нитрофенил)пропионовой кислоты (1,0 экв.), SOCl_2 (2,0 экв.) и насыщ. DMF (1 капля) в толуоле (0,42 М) перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток возвращали в Et_2O (0,8 М) и по каплям добавляли к перемешиваемому раствору $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS до завершения. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения.

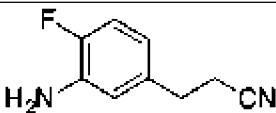
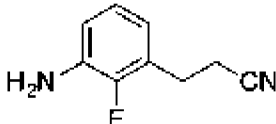
Стадия 5: 2-(2-фтор-5-нитрофенил)пропаннитрил

[00312] При 0°C , к раствору 2-(2-фтор-5-нитрофенил)пропанамид (1,0 экв.) и пиридина (2,5 экв.) в DCM (0,39 М) по каплям добавляли TFAA (2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. С помощью TLC определяли завершение реакции. Смесь промывали 1,0 М водн. HCl, соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Удаляли растворитель при пониженном давлении для получения титульного соединения.

Стадия 6: 2-(5-амино-2-фторфенил)пропаннитрил

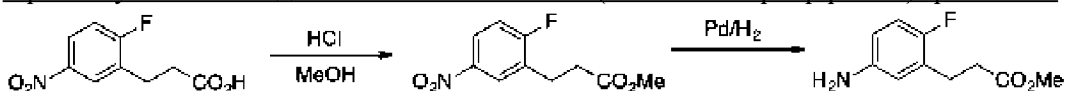
[00313] Смесь 2-(2-фтор-5-нитрофенил)пропаннитрила (1,0 экв.), Zn (5,0 экв.) и NH_4Cl (10 экв.) в EtOH/ H_2O (об./об.=5:1, 0,5М) перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=165$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,82-8,87 (м, 2H), 6,52-6,56 (м, 2H), 2,90 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).

[00314] Следующие соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения B6.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS и/или ^1H ЯМР
B7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,93 (дд, $J=10,8$, 8,0 Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=8,4$, 2,4 Гц, 1H), 6,53 (ддд, $J=8,4$, 4,4, 2,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,83 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).
B8		LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=165$ ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6,81 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,66 (тд, $J=8,7$ Гц, 1,6 Гц,

		1H), 6,51-6,41 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 2H).
B9		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,137-8,143 (м, 1H), 8,05-8,08 (м, 1H), 7,52 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 3,14 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 2,69 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение B10: Метил-3-(5-амино-2-фторфенил)пропаноат



[00315] Стадия 1: Метил-3-(2-фтор-5-нитрофенил)пропаноат

[00316] К раствору 3-(2-фтор-5-нитрофенил)пропионовой кислоты (1,0 экв.) в 2,5 М HCl/MeOH (6,7 экв., 0,37 М) перемешивали при RT в течение 1 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения.

[00317] Стадия 2: Метил-3-(5-амино-2-фторфенил)пропаноат

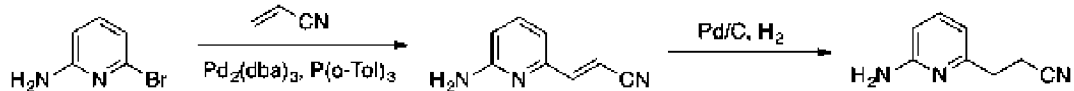
К раствору смеси метил-3-(2-фтор-5-нитрофенил)пропаноата (1,0 экв.) в MeOH (0,35 М) добавляли Pd/C (10% масс., 0,02 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при RT в течение 3 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде коричневого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=198,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,77 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,53-6,61 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,83 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,58 (т, *J*=8,0 Гц, 2H).

[00318] Следующие соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения B10.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS и/или ¹ H ЯМР
B11		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =198; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6,85 (дд, <i>J</i> =11,6, 8,4 Гц, 1H), 6,58 (дд, <i>J</i> =8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,33 (ддд, <i>J</i> =8,4, 4,4, 2,0 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,68 (т, <i>J</i> =7, 6 Гц, 2H), 2,54 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H)
B12		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =198; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6,76 (т, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 6,62 (т, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6,39 (т, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,80 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,58 (т, <i>J</i> =7,7

		Гц, 2H).
B13		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =214,1

Промежуточное соединение B14: 3-(6-аминопиридин-2-ил)пропаннитрил



[00319] Стадия 1: (*E*)-3-(6-аминопиридин-2-ил)акрилонитрил

Смесь 6-бромпиридин-2-амин (1,0 экв.), акрилонитрила (3,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,1 экв.), три-*o*-толилфосфина (0,3 экв.) в DMF (0,57 М) нагревали при 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали до RT. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 1:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

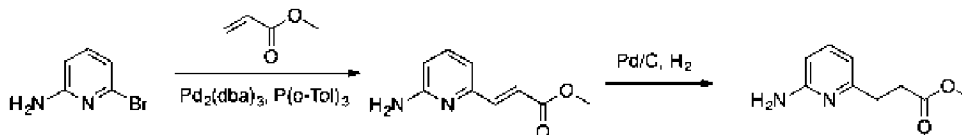
[00320] Стадия 2: 3-(6-аминопиридин-2-ил)пропаннитрил

Смесь (*E*)-3-(6-аминопиридин-2-ил)акрилонитрила (1,0 экв.) и Pd/C (10% масс., 0,02 экв.) в MeOH (0,41 М) перемешивали при RT. в течение 2 ч. в атмосфере H₂. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,56 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,38 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,92 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,77 (т, *J*=7,6 Гц, 2H).

[00321] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения B14.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS и/или ¹ H ЯМР
B15		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,02 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 6,52 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 2,83 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,61 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H).
B16		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,01 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 6,87 (т, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,87 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,61 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение B17: Метил-3-(6-аминопиридин-2-ил)пропаноат



[00322] Стадия 1: Метил-(Е)-3-(6-аминопиридин-2-ил)акрилат

Смесь 6-бромпиридин-2-амин (3,0 г, 17,34 ммоль, 1,0 экв.), метилакрилата (4,5 мл, 52,02 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 экв.), три-*о*-толилфосфина (0,3 экв.) в DMF (0,58 М) нагревали при 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали до RT и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 2:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

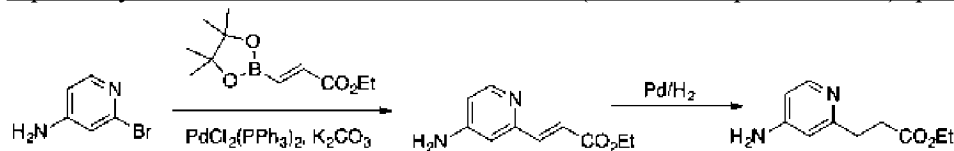
[00323] Стадия 2: Метил-3-(6-аминопиридин-2-ил)пропаноат

Смесь метил-(Е)-3-(6-аминопиридин-2-ил)акрилата (1,0 экв.) и Pd/C (10% масс., 0,02 экв.) в MeOH (0,36 М) перемешивали при RT. в течение 4 ч. в атмосфере H_2 . Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,93 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,73 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).

[00324] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения B17.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS и/или ^1H ЯМР
B18		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,83 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J=7,6$ Гц, 2H).
B19		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,94 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,32 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,86 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J=7,6$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение B20: Этил-3-(4-аминопиридин-2-ил)пропаноат

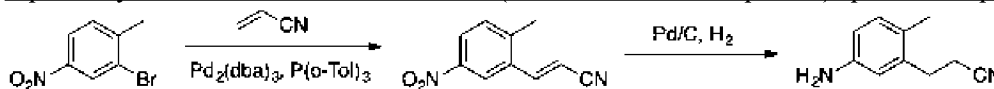


[00325] Стадия 1: Этил-(Е)-3-(4-аминопиридин-2-ил)акрилат

Смесь 2-бромпиридин-4-амин (842 мг, 4,86 ммоль, 1,0 экв.), этил-(Е)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (0,95 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.), K_2CO_3 (2,5 экв.) в диоксане/ H_2O (5:1, 0,4 М) нагревали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 1:4) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

[00326] Стадия 2: Этил-3-(4-аминопиридин-2-ил)пропаноат

Смесь этил-(*E*)-3-(4-аминопиридин-2-ил)акрилата (1,0 экв.) и Pd/C (0,02 экв.) в MeOH (0,3 M) перемешивали при RT. в течение 2 ч. в атмосфере H₂. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,38-6,36 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,96 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,75 (т, *J*=7,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение B21: 3-(5-амино-2-метилфенил)пропаннитрил[00327] Стадия 1: (*E*)-3-(2-метил-5-нитрофенил)акрилонитрил

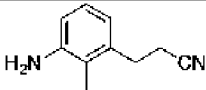
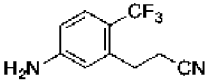
Смесь 2-бром-1-метил-4-нитробензола (1,0 экв.), акрилонитрила (1,5 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,1 экв.), P(*o*-Tol)₃ (0,2 экв.) и TEA (3,0 экв.) в DMF (2,3 M) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc от 20:1 до 5:1) для получения титульного соединения в виде коричневого твердого вещества.

[00328] Стадия 2: 3-(5-амино-2-метилфенил)пропаннитрил

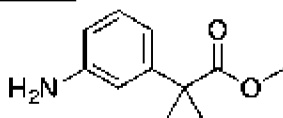
К раствору (*E*)-3-(2-метил-5-нитрофенил)акрилонитрила (1,0 экв.) в MeOH (0,15 M) добавляли Pd/C (10% масс., 0,02 экв.). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. в атмосфере H₂. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=161; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,96 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,55-6,52 (м, 2H), 3,57 (ш.с., 2H), 2,88 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,55 (т, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H).

[00329] Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения B21.

Промежуточное соединение	Структура	LC-MS и/или ¹ H ЯМР
B22		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,00 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,55 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,53(с, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,84 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 2,57 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H).
B23		LC-MS (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =161; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 6,42-6,35 (м, 3H), 3,63 (ш.с., 2H), 2,82 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,57 (т,

		$J=7,6$ Гц, 2H), 2,24(с, 3H).
B24		LC-MS (m/z): $[M+H]^+=161$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,99 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,64 (ш.с., 2H), 2,97 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,54 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,10(с, 3H).
B25		LC-MS (m/z): $[M+H]^+=215$.

Промежуточное соединение B26: Метил-1-(3-аминофенил)циклопропан-1-карбоксилат



Стадия 1: 1-(3-нитрофенил)циклопропан-1-карбонитрил

[00330] К смеси 2-(3-нитрофенил)ацетонитрила (2,0 г, 12,33 ммоль, 1,0 экв.), 1,2-дибромэтан (3,47 г, 18,50 ммоль, 1,5 экв.), Et_3NBnCl (562 мг, 2,47 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (1,2 М) добавляли водн. раствор NaOH (50% масс., 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC и ^1H ЯМР. Смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали 1,0 М водн. HCl , соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . После удаления растворителя получали титульное соединение **3** (700 мг, 30%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(3-нитрофенил)циклопропан-1-карбоновая кислота

[00331] К раствору 1-(3-нитрофенил)циклопропана (600 мг, 3,19 ммоль, 1,0 экв.) в конц. HCl (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали водн. NaHCO_3 , а затем сушили над Na_2SO_4 . Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде черного твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M-H]^- = 206$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,55-6,52 (м, 2H), 3,57 (ш.с., 2H), 2,88 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,55 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,20 (с, 3H).

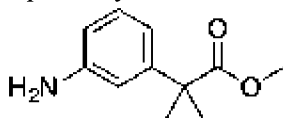
Стадия 3: 1-(3-аминофенил)циклопропан-1-карбоновая кислота

[00332] К раствору 1-(3-нитрофенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в MeOH (0,24 М) добавляли Pd/C (20% масс., 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 35°C в течение 3 ч. в атмосфере H_2 . Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4: Метил-1-(3-аминофенил)циклопропан-1-карбоксилат

[00333] К раствору 1-(3-аминофенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (428 мг, 2,41 ммоль, 1,0 экв.) в 2,5 М HCl/MeOH (1,0 экв., 0,24 М) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC и LC-MS до ее завершения. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в DCM, промывали водн. NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH от 1:0 до 20:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=192.

Промежуточное соединение B27: Метил-2-(3-аминофенил)-2-метилпропаноат



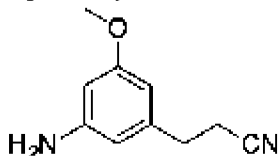
Стадия 1: Метил-2-метил-2-(3-нитрофенил)пропаноат

[00334] К раствору метил-2-(3-нитрофенил)ацетата (1,0 экв.) в DMF (0,14 М) частями добавляли *t*-BuOK (3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. MeI (5,0 экв.) вносили в смесь и поддерживали температуру ниже 5°C. Реакционную смесь гасили водой после перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали с помощью Et₂O. Органические слои объединяли и концентрировали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 20:1-15:1) для получения титульного соединения в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: Метил-2-(3-аминофенил)-2-метилпропаноат

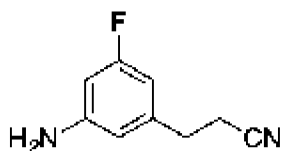
[00335] К раствору метил-2-метил-2-(3-нитрофенил)пропаноата (1,0 экв.) в MeOH/H₂O (1:1, 0,12 М) добавляли NH₄Cl (10 экв.) и Zn (5,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, сушили и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 15:1-8:1) для получения титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,11 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,65 (т, *J*=1,6 Гц, 1H), 6,57 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,48 (с, 6H).

Промежуточное соединение B28: 3-(3-амино-5-метоксифенил)пропаннитрил



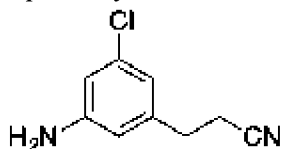
[00336] Промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения B2. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=177; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,18-6,13 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,69 (с, 2H, NH₂), 2,82 (т, *J*=7,6, 2H), 2,58 (т, *J*=7,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение B29: 3-(3-амино-5-фторфенил)пропаннитрил



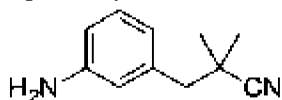
[00337] Промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения В2. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=165,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,32-6,26 (м, 3H), 3,80 (ш.с., 2H), 2,83 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,59 (т, $J=7,6$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение В30: 3-(3-амино-5-хлорфенил)пропаннитрил



[00338] Промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения В6. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=181,1$.

Промежуточное соединение В31: 3-(3-аминофенил)-2,2-диметилпропаннитрил



Стадия 1: 1-(бромметил)-3-нитробензол

[00339] Раствор 1-метил-3-нитробензола (1 экв.), NBS (1,05 экв.) и AIBN (0,03 экв.) в CCl_4 нагревали при 95°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством TLC до ее завершения. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир в качестве элюента) для получения титульного соединения.

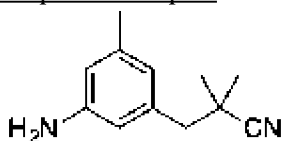
Стадия 2: 2,2-диметил-3-(3-нитрофенил)пропаннитрил

[00340] При -78°C к раствору LDA (1,1 экв.) в THF добавляли раствор изобутиронитрила (1,0 экв.) в THF и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Затем добавляли раствор 1-(бромметил)-3-нитробензола (1,0 экв.) в THF и реакционной смеси позволяли нагреться до RT за 3 ч. После завершения реакцию гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (100% петролейный простой эфир) для получения титульного соединения.

Стадия 3: 3-(3-аминофенил)-2,2-диметилпропаннитрил

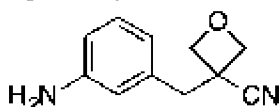
[00341] Смесь 2,2-диметил-3-(3-нитрофенил)пропаннитрила (1,0 экв.) и палладиевой черни (0,03 экв.) в MeOH перемешивали в атмосфере H_2 (из баллона) при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=175$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,65-6,61 (м, 3H), 3,67 (ш.с., 2H), 2,72 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Промежуточное соединение B32: 3-(3-амино-5-метилфенил)-2,2-диметилпропаннитрил



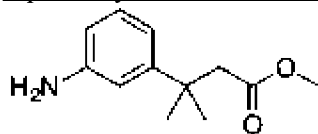
[00342] Промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения B31. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=189,3$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,46 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,61 (ш.с., 2H), 2,68 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,34 (с, 6H).

Промежуточное соединение B33: 3-(3-аминобензил)окситан-3-карбонитрил



[00343] Промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения B31. На последней стадии восстановления нитрогруппы до амина использовали способ с $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ вместо способа с $\text{Pd}/\text{C}/\text{H}_2$. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=189,2$.

Промежуточное соединение B34: Метил-3-(3-аминофенил)-3-метилбутаноат



Стадия 1: 3-(4-бромфенил)-3-метилбутановая кислота

[00344] Смесь 3-метилбут-2-еновой кислоты (1 экв.), AlCl_3 (2 экв.) в бромбензоле (4 экв.) перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Смесь гасили водн. NaOH и промывали EtOAc (3 раза, 50 мл). Водную фазу нейтрализовали раствором лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза, 50 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над NaSO_4 , и концентрировали под вакуумом для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M-H]^-=255$.

Стадия 2: 3-(4-бром-3-нитрофенил)-3-метилбутановая кислота

[00345] Смесь 3-(4-бромфенил)-3-метилбутановой кислоты (1,6 экв.) и KNO_3 (1,0 экв.) в концентрированной H_2SO_4 (1,2 M) перемешивали при -30°C в течение 5 мин. Смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 раза, 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/ EtOAc =от 5/1 до 2/1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M-H]^-=300$.

Стадия 3: 3-(3-аминофенил)-3-метилбутановая кислота

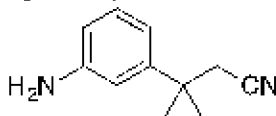
[00346] Смесь 3-(4-бром-3-нитрофенил)-3-метилбутановой кислоты (1 экв.) и Pd/C (10%, 0,03 экв.) в MeOH (0,3 M) перемешивали при RT в течение 16 ч. Твердое вещество

отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде желтого масла LC-MS (m/z): $[M+H]^+=194$.

Стадия 4: Метил-3-(3-аминофенил)-3-метилбутаноат

Раствор 3-(3-аминофенил)-3-метилбутановой кислоты (1,55 ммоль) в 1 М HCl/MeOH (0,16 М) перемешивали при RT в течение 1 ч. и удаляли растворитель при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=208$.

Промежуточное соединение В35: 3-(3-аминофенил)-3-метилбутаннитрил



Стадия 1: 3-(4-бром-3-нитрофенил)-3-метилбутанамид

[00347] К раствору 3-(4-бром-3-нитрофенил)-3-метилбутановой кислоты (1,0 экв.) в THF (0,25 М) добавляли HATU (1,3 экв.), DIEA (2,0 экв.) и NH_4Cl (2,0 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь гасили водой, экстрагировали с помощью EA (2 раза, 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=301,0$.

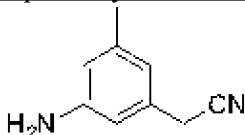
Стадия 2: 3-(4-бром-3-нитрофенил)-3-метилбутаннитрил

[00348] К раствору 3-(4-бром-3-нитрофенил)-3-метилбутанамида (1,0 экв.) в DMF (0,66 М) добавляли $(CNCl)_3$ (1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь гасили водн. NH_4Cl и экстрагировали с помощью EA (3 раза, 20 мл). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 5:1 до 1:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла.

Стадия 3: 3-(3-аминофенил)-3-метилбутаннитрил

[00349] К раствору 3-(4-бром-3-нитрофенил)-3-метилбутаннитрила (1,0 экв.) в MeOH (0,4 М) добавляли 10% Pd/C (10% масс., 0,03 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): $[M+H]^+=175,1$.

Промежуточное соединение В36: 2-(3-амино-5-метилфенил)ацетонитрил



Стадия 1: 1-(бромметил)-3-метил-5-нитробензол

[00350] Смесь 1,3-диметил-5-нитробензола (1,0 экв.), NBS (1,1 экв.) и BPO (0,015 экв.) в CCl_4 (0,5 М) перемешивали в течение ночи при $95^\circ C$ в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали

посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир) для получения титульного соединения в виде желтого масла.

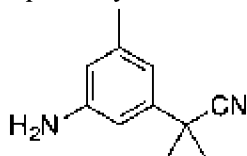
Стадия 2: 2-(3-метил-5-нитрофенил)ацетонитрил

[00351] Смесь 1-(бромметил)-3-метил-5-нитробензола (1,0 экв.), KCN (2,0 экв.) в DMSO (0,65 M) перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере аргона. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир:EtOAc=5:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла.

Стадия 3: 2-(3-амино-5-метилфенил)ацетонитрил

[00352] Смесь 2-(3-метил-5-нитрофенил)ацетонитрила (1,0 экв.) и Pd/C (10%, 0,01 экв.) в MeOH (0,1 M) перемешивали в атмосфере H₂ (из баллона) при RT в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир:EtOAc=1:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=147.

Промежуточное соединение В37: 2-(3-амино-5-метилфенил)-2-метилпропаннитрил



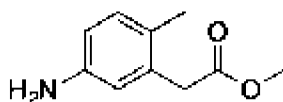
Стадия 1: 2-метил-2-(3-метил-5-нитрофенил)пропаннитрил

[00353] При 0°C к перемешиваемому раствору 2-(3-метил-5-нитрофенил)ацетонитрила (1,0 экв.) в DMF (0,13 M) частями добавляли t-BuOK (3,0 экв.) в атмосфере аргона и полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь гасили ледяной водой, экстрагировали с помощью EtOAc три раза. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир:EtOAc=25:1 до 10:1) для получения титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,78 (с, 6H).

Стадия 2: 2-(3-амино-5-метилфенил)-2-метилпропаннитрил

[00354] К раствору 2-метил-2-(3-метил-5-нитрофенил)пропаннитрила (1,0 экв.) в MeOH (0,06 M) добавляли Pd/C (10% масс., 0,04 экв.) и полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ при RT в течение 6 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир:EtOAc=от 20:1 до 8:1) для получения титульного соединения в виде масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=175,0.

Промежуточное соединение В38: Метил-2-(5-амино-2-метилфенил)ацетат



Стадия 1: 2-(2-метил-5-нитрофенил)уксусная кислота

[00355] При 0°C к смеси 2-(*o*-толил)уксусной кислоты (3,5 г, 23,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли предварительно охлажденную смесь конц. H₂SO₄ (10 мл) и HNO₃ (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. перед тем, как налить ее в ледяную воду. Белое твердое вещество собирали посредством фильтрации, твердый осадок промывали водой и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт далее очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=10:1) для получения титульного соединения.

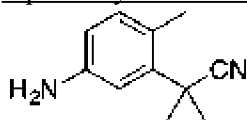
Стадия 2: Метил-2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетат

[00356] К раствору 2-(2-метил-5-нитрофенил)уксусной кислоты (1,7 г, 6,52 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8,0 мл) добавляли SOCl₂ (5,2 г, 5,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 40°C в течение 16 ч. Смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄. Титульное соединение получали в виде желтого масла после удаления растворителя.

Стадия 3: Метил-2-(5-амино-2-метилфенил)ацетат

[00357] Смесь метил-2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетата (200 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10%, 20 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (из баллона) при RT в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир:EtOAc=10:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=180.

Промежуточное соединение В39: 2-(5-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаннитрил



Стадия 1: (2-метил-5-нитрофенил)метанол

[00358] К раствору метил-2-метил-5-нитробензоата (1,0 экв.) в EtOH (0,5 М) при 0°C добавляли CeCl₃·7 H₂O (0,2 экв.), а затем частями добавляли NaBH₄ (2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. перед гашением ледяной водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=10:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 2-(хлорметил)-1-метил-4-нитробензол

[00359] При 0°C к раствору (2-метил-5-нитрофенил)метанола (1,0 экв.) в DCM (0,3 М) по каплям добавляли SOCl₂ (5,0 мл). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. перед гашением холодным водн. NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью

EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетонитрил

[00360] К раствору 2-(хлорметил)-1-метил-4-нитробензола (1,0 экв.) в DMSO (0,27 М) добавляли KCN (2,0 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. перед гашением ледяной водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 . Необработанный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=5:1-3:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества.

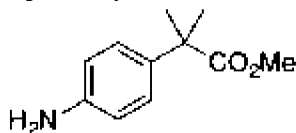
Стадия 4: 2-метил-2-(2-метил-5-нитрофенил)пропаннитрил

[00361] При 0°C к раствору 2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетонитрила (1,0 экв.) в DMSO (0,5 М) добавляли водн. NaOH (5,0 мл, 30% масс.), а затем MeI (10 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, гасили водн. NH_4Cl . Смесь выделяли и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=20:1-8:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: 2-(5-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаннитрил

[00362] Смесь 2-метил-2-(2-метил-5-нитрофенил)пропаннитрила (1,0 экв.) и Pd/C (10% масс., 0,05 экв.) в MeOH (0,04 М) перемешивали в атмосфере H_2 при RT в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=175,2$.

Промежуточное соединение В40: Метил-2-(4-аминофенил)-2-метилпропаноат



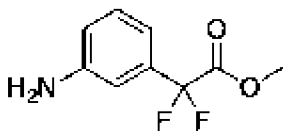
Стадия 1: Метил-2-метил-2-(4-нитрофенил)пропаноат

[00363] При -5°C к раствору метил-2-(4-нитрофенил)ацетата (1,0 экв.) в DMF (0,1 М) частями добавляли NaH (3,0 экв.). Убирали охлаждающую ванну, и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. Смесь снова охлаждали до -5°C и по каплям добавляли MeI (6,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. перед гашением ледяной водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенный органический слой промывали соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Титульное соединение получали в виде желтого твердого вещества после удаления растворителя.

Стадия 2: Метил-2-(4-аминофенил)-2-метилпропаноат

[00364] Смесь метил-2-метил-2-(4-нитрофенил)пропаноата (1,0 экв.), Pd/C (10% масс., 0,03 экв.) в MeOH (0,1 М) перемешивали в атмосфере H_2 при RT в течение 3 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения титульного соединения в виде бесцветного масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=194,0$.

Промежуточное соединение В41: Метил-2-(3-аминофенил)-2,2-дифторацетат



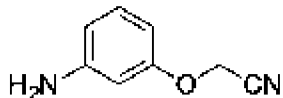
Стадия 1: Метил-2,2-дифтор-2-(3-нитрофенил)ацетат

[00365] При -70°C к перемешиваемому раствору метил-2-(3-нитрофенил)ацетата (1,0 экв.) в THF (0,13 M) по каплям добавляли раствор KHMDS (3,0 экв.). Смесь перемешивали при -70°C в течение 20 мин, а затем медленно добавляли раствор $\text{FN}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ (3,0 экв.) в THF (1,5 M). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин и позволяли нагреться до -10°C . Реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 20:1 до 10:1) для получения титульного соединения в виде масла.

Стадия 2: Метил-2-(3-аминофенил)-2,2-дифторацетат

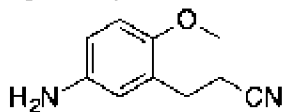
[00366] Смесь метил-2,2-дифтор-2-(3-нитрофенил)ацетата (1 экв.) и Pd/C (10%, 0,03 экв.) в MeOH (0,2 M) перемешивали в атмосфере H_2 (из баллона) при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 10:1 до 5:1) для получения титульного соединения в виде коричневого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=202$.

Промежуточное соединение B42: 2-(3-аминофенокси)ацетонитрил



[00367] Смесь 3-нитрофенола (1,0 экв.), 2-бромацетонитрила (1,2 экв.) и K_2CO_3 (2,0 экв.) в CH_3CN (0,5 M) перемешивали при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения неочищенного продукта 2-(3-нитрофенокси)ацетонитрила, который обрабатывали Zn (1,0 экв.), насыщ. NH_4Cl /MeOH (5 мл/5 мл) при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали водой и солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир:EtOAc=50:1) для получения титульного соединения в виде коричневого масла. LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+=149,0$.

Промежуточное соединение B43: 3-(5-амино-2-метоксифенил)пропаннитрил



Стадия 1:(E)-3-(5-амино-2-метоксифенил)акрилонитрил

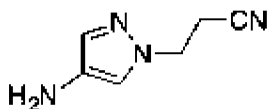
[00368] Смесь 3-бром-4-метоксианилина (1 экв.), акрилонитрила (5 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 экв.) и триэтиламина (1,25 экв.) в DMF барботировали аргоном и нагревали при

100°C в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали до RT и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc=6:1) для получения титульного соединения в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: 3-(5-амино-2-метоксифенил)пропаннитрил

[00369] Смесь (*E*)-3-(5-амино-2-метоксифенил)акрилонитрила (1 экв.) и Pd/C (10% масс., 0,05 экв.) в MeOH (0,05 M) перемешивали в атмосфере H₂ при RT в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле для получения титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=177,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,72-6,68 (м, 1H), 6,60-6,56 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,87 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,60 (т, *J*=7,4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение В44: 3-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил



Стадия 1: 3-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил

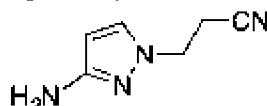
Смесь 4-нитро-1*H*-пиразола (1,0 экв.), акрилонитрила (1,0 экв.) и Na₂CO₃ (2,0 экв.) в H₂O (0,9 M) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM/*i*-PrOH=5:1 (100 мл, 3 раза) и H₂O (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 4:1 до 1:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=167,3.

Стадия 2: 3-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил

Смесь 3-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила (1,0 экв.) и Zn (10,0 экв.) в насыщенном водн. NH₄Cl/MeOH (1:2, 0,1 M) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH=10:1) для получения титульного соединения в виде коричневого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=137,4.

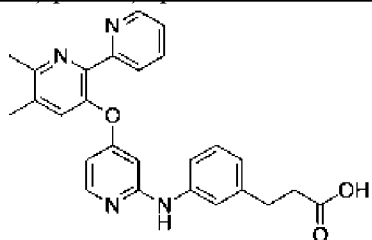
Промежуточное соединение В45: 3-(3-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил



Это промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения В44, с использованием 3-нитро-1*H*-пиразола в качестве исходного материала и 1:1 H₂O/THF в качестве растворителя на первой стадии. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=137,0.

Примеры

Пример 1: 3-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропионовая кислота



[00370] Стадия 1: Метил-3-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаноат

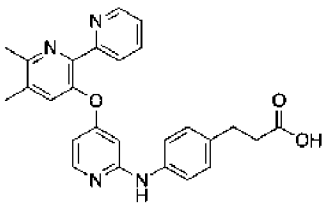
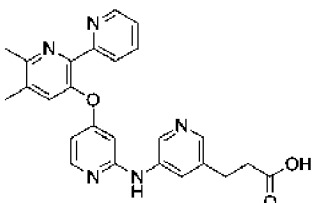
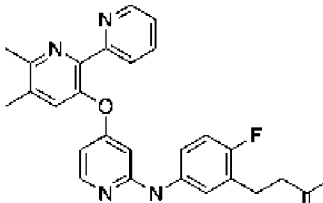
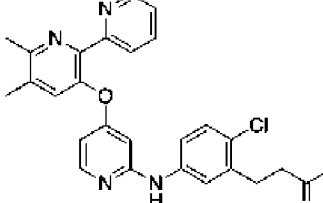
[00371] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5,6-диметил-2,2'-бипиридина (промежуточного соединения A1, 1,0 экв.), метил-3-(3-аминофенил)пропаноата (промежуточного соединения B1, 1,0 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантфоса (0,1 экв.) и Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,064 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до RT. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc 5:1 до 0:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=455.

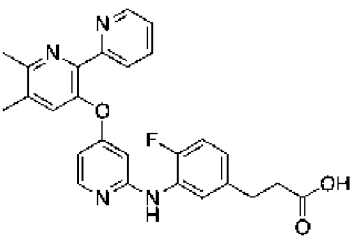
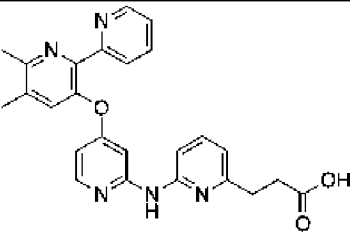
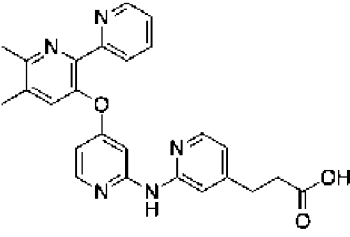
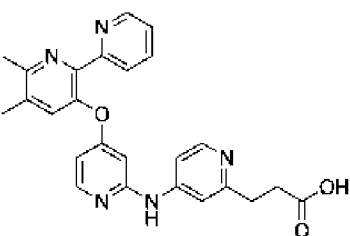
Стадия 2: 3-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропионовая кислота

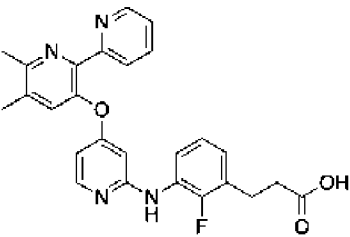
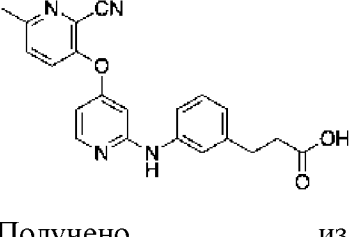
[00372] К раствору метил-3-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаноата (1,0 экв.) в THF (0,022 М) добавляли 1 Н водн. NaOH (45 экв.). Реакционный раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Посредством LC-MS определяли завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: CH₃CN/H₂O/0,1% HCOOH). Собирали фракции и удаляли растворитель с помощью лиофилизатора для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества (соль муравьиной кислоты). LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=441,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,83 (с, 1H), 8,50 (ддд, *J*=4,8, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 0,4H, HCOOH), 7,97 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,84 (ддд, *J*=7,2, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,11 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,71 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,34 (дд, *J*=5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 2,74 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,48 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H).

[00373] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 1, с использованием подходящих промежуточных соединений. Соединения без номеров примеров не попадают в объем формулы (I) или (II).

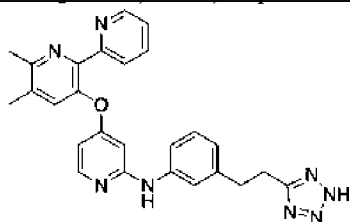
Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>)	¹ H ЯМР
--------	-----------	-------------------------	--------------------

		$[M+1]^+$	
	 Получено из промежуточных соединений A1 и B3.	441,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,80 (с, 1H), 8,50 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H, HCOOH), 7,94 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (тд, $J=7,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,32 (дд, $J=5,6$, 2,0 Гц, 1H), 6,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,73 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,47 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H).
	 Получено из промежуточных соединений A1 и B19.	442,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,06 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 6,41 (д, $J=5,6$, 2,0 Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,76 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,47 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H).
4	 Получено из промежуточных соединений A1 и B10.	459,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,87(с, 1H), 8,50 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (тд, $J=7,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,40 (дд, $J=6,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 6,98 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,34-6,32 (м, 1H), 6,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,76 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,44 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H).
5	 Получено из промежуточных соединений	475,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,00 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,19 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 2,77 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), одна CH ₂ и метильная группа захвачены растворителем, 2,34

	соединений A1 и B13.		(с, 3H).
6	 Получено из промежуточных соединений A1 и B11.	459,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,38 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,90-6,88 (м, 1H), 6,27 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 2,84 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,47 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H).
7	 Получено из промежуточных соединений A1 и B17.	442,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,51 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,86 (д, J=3,6 Гц, 2H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,37-7,35 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 3H), 6,68 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 2,99 (т, J=6,8 Гц, 3H), 2,62-2,57 (с, 3H), 2,59 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H).
	 Получено из промежуточных соединений A1 и B18.	442,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,53 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,92 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,53 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 2,91 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,57 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H).
	 Получено из промежуточных соединений A1 и B20.	442,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,36 (с, 1H), 8,48 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1,4 H, HCOOH), 8,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 6,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,84 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,60 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

10	 Получено из промежуточных соединений A1 и B12.	459,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,89-7,82 (м, 2H), 7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,38 (ддд, $J=7,6, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 6,27 (дд, $J=5,6, 2,0$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,92 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,43 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,41 (с, 3H).
11	 Получено из промежуточных соединений A13 и B1.	375,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,02 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,13 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,53 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,73 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,41 (т, $J=6,0$ Гц, 2H).

Пример 12: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-амин



[00374] Стадия 1: 3-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил

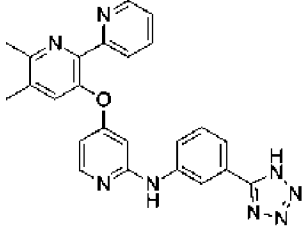
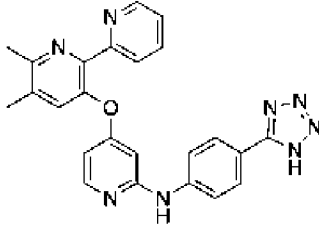
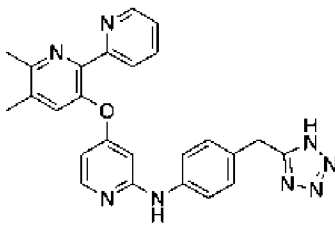
[00375] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5,6-диметил-2,2'-бипиридина (промежуточного соединения A1, 1,0 экв.), 3-(3-аминофенил)пропаннитрила (промежуточного соединения B2, 1,0 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантфоса (0,1 экв.) и Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,06 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до RT. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: Петролейный простой эфир/EtOAc от 1:1 до 0:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): [M+1]⁺=422.

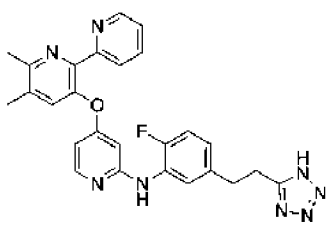
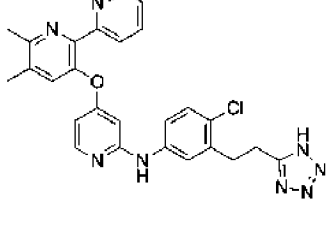
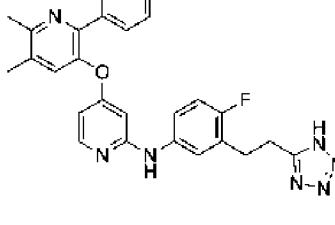
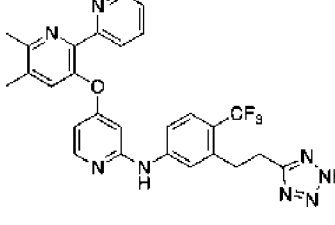
[00376] Стадия 2: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-амин

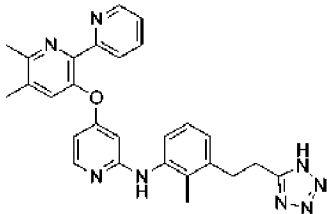
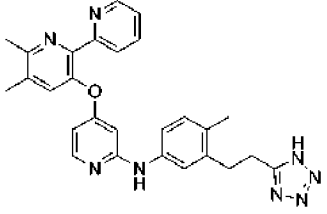
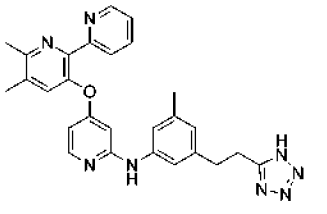
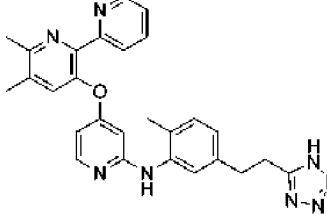
[00377] Смесь указанного выше продукта (1,0 экв.), Bu₂SnO (2,0 экв.) и TMSN₃ (5,0 экв.) в диоксане (0,08 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: CH₃CN/H₂O/0,1% HCOOH). Собирали фракции и удаляли растворитель

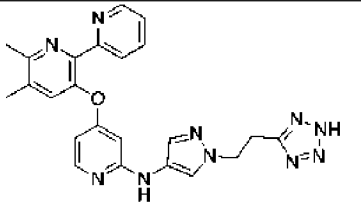
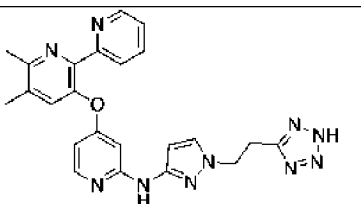
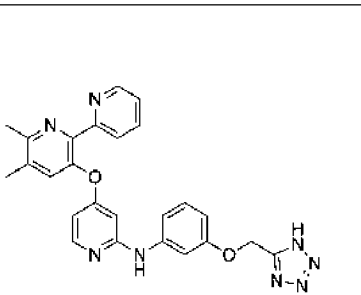
с помощью лиофилизатора для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[M+1]^+=465,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,85 (с, 1H), 8,51-8,49 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,84 (тд, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,32 (ддд, $J=7,2$, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,11 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,35 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,13 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

[00378] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 12, с использованием подходящих промежуточных соединений.

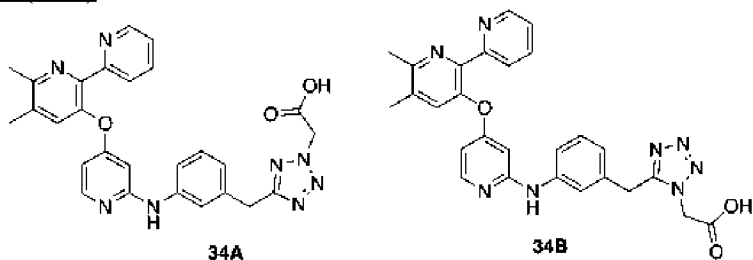
Пример	Структура	LC-MS (m/z) $[M+1]^+$	^1H ЯМР
13	 Получено из промежуточных соединений A1 и коммерчески доступного 3-аминобензонитрила	437,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (с, 1H), 8,51 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,86-7,73 (м, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 6,42 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).
14	 Получено из промежуточных соединений A1 и коммерчески доступного 4-аминобензонитрила	437,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,24 (с, 1H), 8,50 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88-7,78 (м, 7H), 7,59 (с, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 6,45-6,43 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).
15	 Получено из	451,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (с, 1H), 8,50 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,20 (с, 0,75H, HCOOH), 7,95 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84-7,77 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,33 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц,

19	 Получено из промежуточных соединений A1 и B7.	483,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,53-8,50 (м, 2H), 7,98 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,84 (тд, <i>J</i> =8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,33 (т, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,05 (дд, <i>J</i> =11,2, 8,4 Гц, 1H), 6,77-6,76 (м, 1H), 6,36 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,12 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 2,96 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).
20	 Получено из промежуточных соединений A1 и B9.	499,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,02 (с, 1H), 8,50 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H, HCOOH), 7,99 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,49 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,33 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,25 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,39 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,08 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,06-3,02 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).
21	 Получено из промежуточных соединений A1 и B6.	483,5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,86 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47-7,33 (м, 3H), 7,01 (т, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 6,35 (д, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,13 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 3,00 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).
22	 Получено из промежуточных соединений A1 и B25.	533,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,76 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,39 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 8,08 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 7,77 (т, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,67 (дд, <i>J</i> =6,4, 2,4 Гц, 1H), 6,43 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,25 (ш.с., 4H), 2,66 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

27	 Получено из промежуточных соединений A1 и B24.	479,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,56 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 0,7H, HCOOH), 7,87 (тд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-3,36 (м, 1H), 7,09 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 5,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,34 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).
28	 Получено из промежуточных соединений A1 и B21.	479,5	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,26 (с, 0,6H, HCOOH), 7,90-7,78 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,41-3,37 (м, 1H), 7,08-6,99 (м, 3H), 6,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 6,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,16 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).
29	 Получено из промежуточных соединений A1 и B23	479,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,57 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,90-7,75 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,41-3,37 (м, 1H), 7,08-6,99 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,31 (дд, J=5,6, 1,6 Гц, 1H), 6,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,15 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,96 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).
30	 Получено из промежуточных соединений A1 и B22	479,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,56 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,90-7,78 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,41-3,37 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,84 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 5,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,12 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,97 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

31	 Получено из промежуточных соединений А1 и В44.	455,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,56 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,87 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,82-8,77 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 6,26 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 5,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,50 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,42 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).
32	 Получено из промежуточных соединений А1 и В45.	455,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,55 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,90-7,75 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 6,74 (ш.с., 1H), 6,33 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,35 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,31 (2H, перекрывается с MeOH), 2,52 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).
33	 Получено из промежуточных соединений А1 и В42.	467,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,14 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

Пример 34: 2-(5-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)-2H-тетразол-2-ил)уксусная кислота (34А) и 2-(5-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)-1H-тетразол-1-ил)уксусная кислота (34В)



[00379] Стадия 1: Трет-бутил 2-(5-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)-2H-тетразол-2-ил)ацетат и трет-бутил 2-(5-(3-((4-

((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)-1*H*-тетразол-1-ил)ацетат

[00380] К перемешиваемому раствору *N*-(3-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)фенил)-4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-амин (пример 16, 1,0 экв.) в ацетоне (0,01 М) добавляли K₂CO₃ (1,5 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и по каплям добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (1,5 экв.). Смесь медленно нагревали до RT и перемешивали в течение 5 ч. Смесь гасили насыщ. NH₄Cl. Смесь разделяли между DCM/водой. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% TFA/MeCN/H₂O) для получения титульных соединений А и В в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=565.

[00381] Стадия 2 для изомера 34А: 2-(5-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)-2*H*-тетразол-2-ил)уксусная кислота

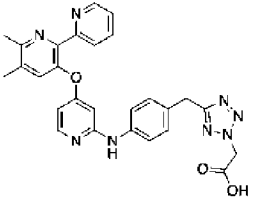
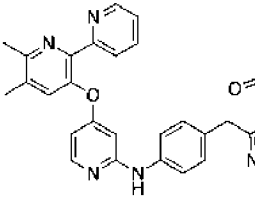
[00382] К перемешиваемому раствору указанной выше смеси (1,0 экв.) в MeCN (0,2 М) добавляли 4 Н HCl/диоксан (80 экв.). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: MeCN/H₂O/0,1% HCOOH). Собирали фракции и удаляли растворитель с помощью лиофилизатора для получения титульного соединения. LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=509,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,48 (дд, *J*=4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,82 (тд, *J*=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (ддд, *J*=7,6, 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,73 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,34 (дд, *J*=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,08 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

[00383] Стадия 2 для изомера 34В: 2-(5-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)-1*H*-тетразол-1-ил)уксусная кислота

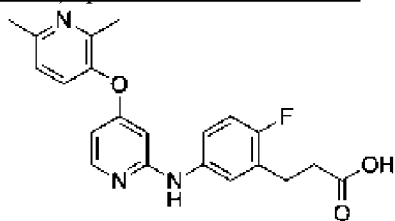
[00384] К перемешиваемому раствору смеси со стадии 1 (1,0 экв.) в MeCN (0,2 М) добавляли 4 Н HCl/диоксан (80 экв.). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. реакционная смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: MeCN/H₂O/0,1% HCOOH). Собирали фракции и удаляли растворитель с помощью лиофилизатора для получения титульного соединения. LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=509,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,50 (дд, *J*=4,8, 0,4 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,84 (тд, *J*=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,54 (дд, *J*=9,2, 0,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,32 (ддд, *J*=7,2, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,75 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,34 (дд, *J*=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

[00385] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 34.

Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO)
--------	-----------	---	------------------------------------

35A	 Получено из примера 15.	509,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,50 (дд, <i>J</i> =4,0. 0,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H, HCOOH), 7,95 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,84 (тд, <i>J</i> =7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 6,34 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,07 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).
35B	 Получено из примера 15.	509,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,50 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H, HCOOH), 7,95 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,84 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 6,33 (дд, <i>J</i> =5,6, 1,6 Гц, 1H), 6,06 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Пример 36: 3-(5-((4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-фторфенил)пропионовая кислота



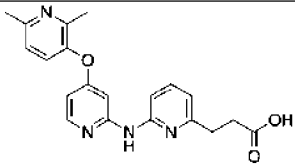
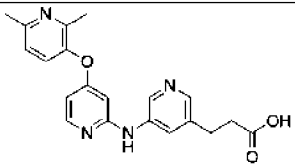
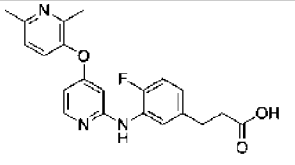
[00386] Стадия 1: Метил-3-(5-((4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-фторфенил)пропаноат

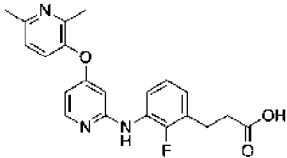
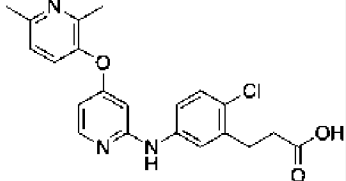
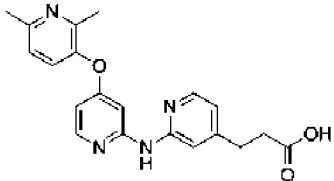
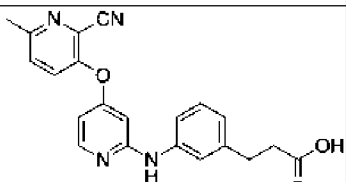
[00387] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,6-диметилпиридина (промежуточного соединения A2, 1,0 экв.), метил-3-(5-амино-2-фторфенил)пропаноата (промежуточного соединения B10, 1,3 экв.), Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), ксантфоса (0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в диоксане (0,29 М) перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. реакционная смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент петролейный простой эфир/EtOAc от 10:1 до 3:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS: [M+H]⁺=396,2.

[00388] Стадия 2: 3-(5-((4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-фторфенил)пропионовая кислота

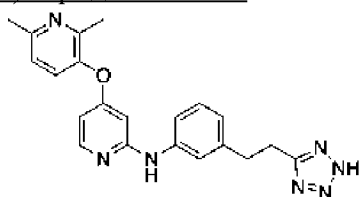
[00389] Смесь метил-3-(5-((4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-фторфенил)пропаноата (1,0 экв.) и NaOH (5,0 экв.) в MeOH/H₂O (об./об. 5:1, 0,08 М) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% NH₃·H₂O/MeCN/H₂O) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=382,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,04 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,55-7,51(м, 1H), 7,47 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,41 (дд, *J*=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,99 (т, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,40 (дд, *J*=5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,02 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 2,75 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,37 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).

[00390] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 36, с использованием подходящих промежуточных соединений.

Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР
37	 Получено из промежуточных соединений A2 и B17.	365,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,62 (с, 1H), 8,11 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,28 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,69 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,52 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,0 Гц, 1H), 2,66 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,46 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).
	 Получено из промежуточных соединений A2 и B19.	365,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (с, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,50 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,07 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,76 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,44 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H).
39	 Получено из промежуточных соединений A2 и B11.	382,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,97 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, <i>J</i> =8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,00-6,89 (м, 2H), 6,36 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,13 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,85 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,46 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).

40	 Получено из промежуточных соединений A2 и B12.	382,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,63 (с, 1H), 8,04 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,98 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,84 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,43 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,30 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,80 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,45 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).
41	 Получено из промежуточных соединений A2 и B13.	398,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,01 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, <i>J</i> =8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,37 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,10 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,96 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2,56 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).
	 Получено из промежуточных соединений A2 и B18.	365,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,61 (с, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 6,35 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,0 Гц, 1H), 2,76 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,54 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).
43	 Получено из промежуточных соединений A13 и B1.	375,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,02 (д, <i>J</i> =3,2 Гц, 1H), 8,13 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,53 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,73 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,41 (м, 2H).

Пример 44: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин



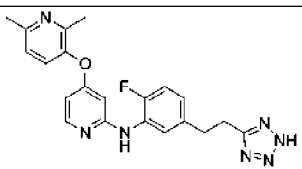
[00391] Стадия 1: 3-(3-((4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил

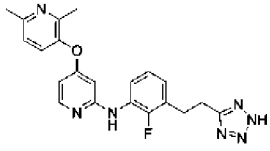
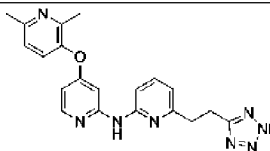
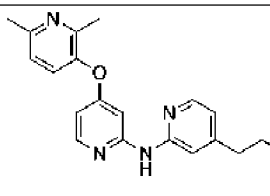
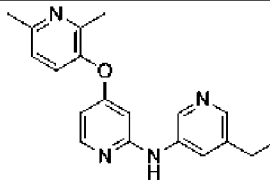
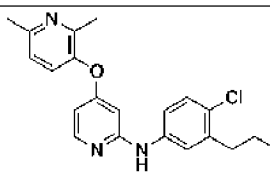
[00392] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,6-диметилпиридина (промежуточного соединения A2, 1,0 экв.), 3-(3-аминофенил)пропаннитрила (промежуточного соединения B2, 1,3 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантафоса (0,1 экв.), Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,2 М) перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор охлаждали до RT и разводили EtOAc (50 мл). Смесь промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир/EtOAc 3:2) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=345.

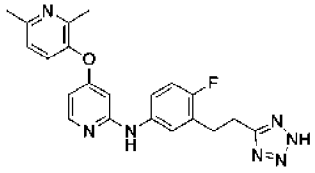
[00394] Стадия 2: N-(3-(2-(2Н-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин

[00394] Смесь 3-(3-((4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (1,0 экв.), TMSN₃ (5,0 экв.) и Bu₂SnO (2,0 экв.) в диоксане (0,06 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор смеси охлаждали. Концентрировали органическую фазу. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% HCOOH/MeCN/H₂O). Собирали фракции и удаляли растворитель с помощью лиофилизатора для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества (соль муравьиной кислоты). LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=388,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93 (с, 1H), 8,17 (с, 0,6H, HCOOH), 8,06 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 3H), 7,22 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,13 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,43 (дд, *J*=5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,04 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 3,15 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,97 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

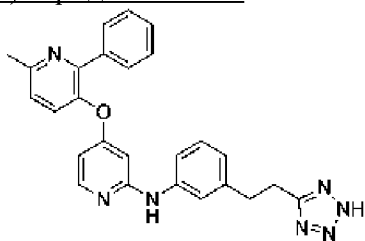
[00395] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 44, с использованием подходящих промежуточных соединений.

Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР
45	 Получено из промежуточных соединений A2 и B7.	406,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,60 (с, 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,47 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, <i>J</i> =11,6, 8,4 Гц, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 6,44 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,29 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,14 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,98 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,28(с, 3H).

46	 Получено из промежуточных соединений A2 и B8.	406,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,65 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,44 (дд, $J=5,6$, 2,0 Гц, 1H), 6,32 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,11-2,95 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 2,29(с, 3H).
47	 Получено из промежуточных соединений A2 и B14.	389,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,66(с, 1H), 8,11 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 3H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J=5,6$, 2,0 Гц, 1H), 3,01 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,85 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).
48	 Получено из промежуточных соединений A2 и B15.	389,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,62(с, 1H), 8,10 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75-6,73 (м, 1H), 6,36 (дд, $J=5,6$, 2,0 Гц, 1H), 3,22 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,95 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).
49	 Получено из промежуточных соединений A2 и B16.	389,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,13 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J=5,6$, 2,0 Гц, 1H), 6,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,10 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).
50	 Получено из промежуточных соединений A2 и B9.	422,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,25 (с, 1H), 8,00 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 6,39 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,23 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,15 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

51	 Получено из промежуточных соединений A2 и B6.	406,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,12 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,97 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,18-3,06 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).
----	--	-------	---

Пример 52: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин



[00396] Стадия 1: 3-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил

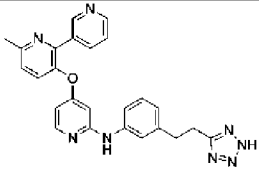
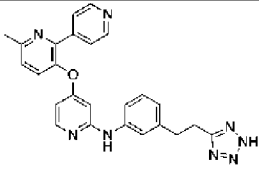
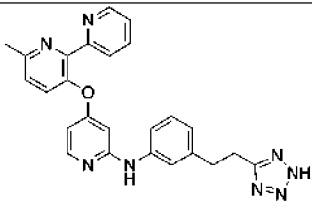
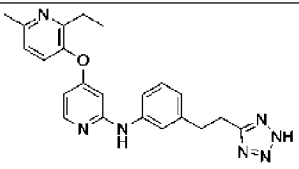
[00397] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-фенилпиридина (промежуточного соединения A6, 1,0 экв.), 3-(3-аминофенил)пропаннитрила (промежуточного соединения B2, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантфоса (0,1 экв.) и Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,25 M) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. реакционная смесь охлаждали до RT, разводили EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Концентрировали органическую фазу для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=407

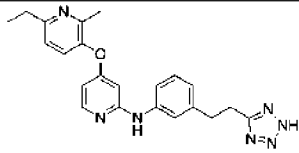
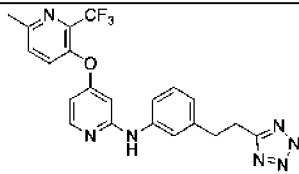
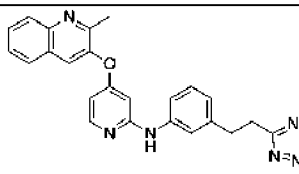
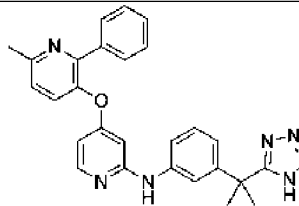
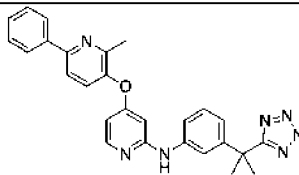
[00398] Стадия 2: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин

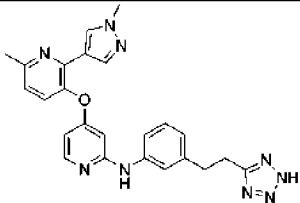
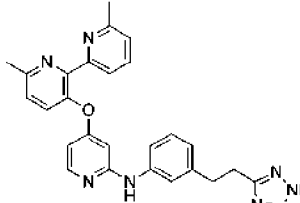
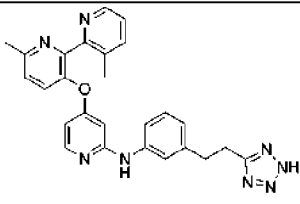
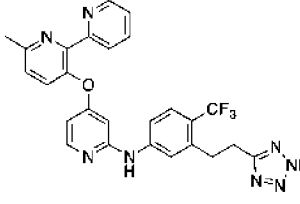
[00399] Смесь 3-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (1,0 экв.), TMSN₃ (5,0 экв.) и Bu₂SnO (2,0 экв.) в диоксане (0,17 M) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH 8:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=450,4; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,89 (с, 1H), 8,00 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 7H), 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,41-6,39 (м, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,11 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,95 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).

[00400] Следующие соединения получали способами, описанными для примера 52, с использованием подходящих промежуточных соединений.

Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>)	¹ H ЯМР (400 МГц)
--------	-----------	----------------------	------------------------------

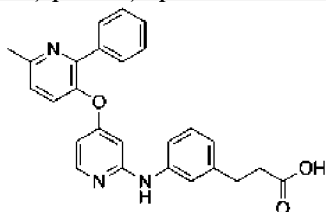
		$[M+1]^+$	
53	 Получено из промежуточных соединений A7 и B2.	451,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,95 (дд, $J=2,0, 0,8$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,56 (дд, $J=4,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,16-8,13 (м, 1H), 8,01 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 4H), 7,12 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,12 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,95 (т, $J=8,4, 2\text{H}$), 2,60 (с, 3H).
54	 Получено из промежуточных соединений A8 и B2.	451,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,91 (с, 1H), 8,63 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,44 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,13 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,60 (с, 3H).
55	 Получено из промежуточных соединений A3 и B2.	451,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,60 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,89-7,80 (м, 3H), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 3H), 6,78-6,76 (м, 1H), 6,30 (ш.с., 1H), 6,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,15 (м, 2H), 3,01 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,60 (с, 3H).
56	 Получено из промежуточных соединений A15 и B2.	402,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (с, 1H), 8,15 (с, HCOOH , 1H), 8,06 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,43 (дд, $J=5,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,15 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,98 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,62 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,14 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

57	 Получено из промежуточных соединений A16 и B2.	402,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,93 (с, 1H), 8,30 (с, НСООН, 1,2H), 8,07 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,52 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,12 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,74 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,41 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,07 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,00-2,80 (м, 4H), 2,75 (к, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,25 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 3H).
58	 Получено из промежуточных соединений A14 и B2.	442,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,02 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 6,77 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 6,41 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,24 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 3,05 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).
59	 Получено из промежуточных соединений A17 и B2.	424,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,17(с, 1H), 8,02-7,98 (м, 3H), 7,88(д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,72 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,56 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 6,75 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,50 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,18 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,99 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H).
60	 Получено из промежуточных соединений A6 и B5.	464,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD- <i>d</i> 4) δ 7,85 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, <i>J</i> =8,0, 1,6 Гц, 2H), 7,57 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 4H), 7,22-7,19 (м, 3H), 6,89 (дт, <i>J</i> =7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,28 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,07 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78 (с, 6H).
61		464,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,90 (с, 1H), 8,27 (с, 1H, НСООН), 8,10 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 8,05 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,51

	Получено из промежуточных соединений A65 и B5.		(т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,44 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,10 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=6,0$, 1,6 Гц, 1H), 6,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,66 (с, 6H).
62	 Получено из промежуточных соединений A66 и B2.	454,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (с, 1H), 8,00-7,90 (м, 2H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,20-7,10 (м, 3H), 6,76 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,44 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,17 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,20 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,55 (с, 3H).
63	 Получено из промежуточных соединений A4 и B2.	465,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (с, 1H), 8,22 (с, 1H, HCOOH), 7,98 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,19 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,98 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,87 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).
64	 Получено из промежуточных соединений A5 и B2.	465,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,82 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 6,37 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,13-3,05 (м, 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).
65	 Получено из	519,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,88 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 5H), 6,37 (д,

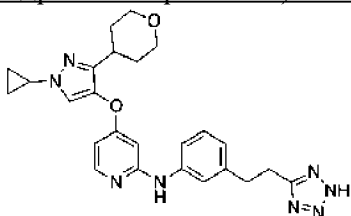
	промежуточных соединений A3 и B25.		$J=4,0$ Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,20 (ш.с., 4H), 2,63 (с, 3H).
--	------------------------------------	--	---

Пример 66: 3-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропионовая кислота



[00401] Смесь 3-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (стадия 1 примера 52, 1,0 экв.) и KOH (10,0 экв.) в диоксане/H₂O (5:1, 0,07 M) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь охлаждали до RT и удаляли диоксан. pH остатка доводили до 6-7 с помощью 1 N HCl (водн.) и твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали H₂O. Твердое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 8:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): [M+H]⁺=426,4; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,64 (ш.с., 1H), 7,76-7,72 (м, 3H), 7,41-7,35 (м, 4H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,99 (дд, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 6,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,21 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 2,95 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,66 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H).

Пример 67: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридин-2-амин



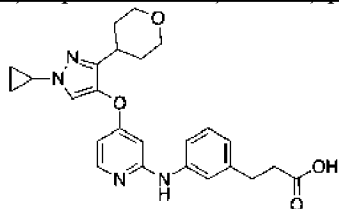
[00402] Стадия 1: 3-(3-((4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил

К раствору 2-хлор-4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридина (промежуточного соединения A12, 1,0 экв.), 3-(3-аминофенил)пропаннитрила (промежуточного соединения B2, 1,3 экв.), Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), ксантфоса (0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в диоксане (0,21 M) перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc от 10:1 до 2:1) для получения титульного соединения в виде желтого масла. LC-MS (m/z): [M+H]⁺=430.

[00403] Стадия 2: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридин-2-амин

Смесь 3-(3-((4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (1,0 экв.), TMSN_3 (5,0 экв.) и Bu_2SnO (2,0 экв.) в диоксане (0,12 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (элюент: DCM/MeOH 10:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=473,5$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,96 (с, 1H), 8,02 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,13 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,44 (дд, $J=5,6, 2,0$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,84-3,81 (м, 2H), 3,68-3,63 (м, 1H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,15 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,98 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,74-2,69 (м, 1H), 1,67-1,62 (м, 4H), 1,03-0,91 (м, 4H).

Пример 68: 3-(3-((4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропионовая кислота



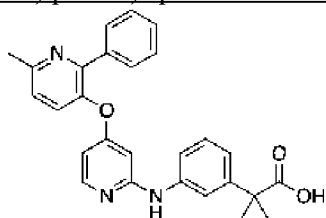
[00404] Смесь 3-(3-((4-((1-циклопропил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (стадия 1 примера 67, 1,0 экв.) и KOH (5,0 экв.) в $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (об./об.=1:1, 0,12 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь фильтровали и pH фильтрата доводили до 7 с помощью 1,0 М водн. HCl. Осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации. Фильтровальный осадок промывали водой и очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$). Собирали фракции и удаляли растворитель с помощью лиофилизатора для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=449,4$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,95 (с, 1H), 8,02 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,11 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,43 (дд, $J=5,6, 2,0$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 2H), 2,76-2,71 (м, 3H), 2,41 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,67-1,62 (м, 4H), 1,03-0,93 (м, 4H).

[00405] Следующее соединение получали способом, описанным в примере 1, с использованием подходящих промежуточных соединений.

Пример	Структура	LC-MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$	^1H ЯМР (400 МГц)
		450,4	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (с, 1H), 8,18 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,52 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,47 (с,

	Получено из промежуточных соединений A12 и B20.		1H), 6,59 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,38-3,25 (м, 2H), 2,85 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,56 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,67-1,62 (м, 4H), 1,03-0,93 (м, 4H).
--	---	--	---

Пример 70: 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропионовая кислота



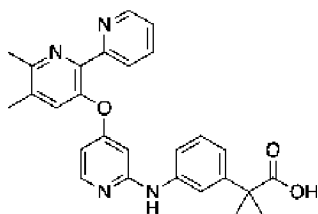
[00406] Стадия 1: 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил

[00407] Раствор 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-фенилпиридина (промежуточного соединения A6, 1,0 экв.), 2-(3-аминофенил)-2-метилпропаннитрила (промежуточного соединения B5, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (2,0 экв.), ксантфоса (0,1 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 экв.) в диоксане (0,3 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили EtOAc, промывали водой, соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент петролейный простой эфир/EtOAc от 100:1 до 10/1) для получения титульного соединения. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=421,4$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,42-7,27 (м, 6H), 7,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,34 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,71 (с, 6H).

[00408] Стадия 2: 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропионовая кислота

[00409] Раствор 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (1,0 экв.) в концентрированном водном растворе HCl (0,06 М) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в запаянной пробирке. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь очищали посредством ВЭЖХ (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=440,5$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 5H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,00-6,99 (м, 1H), 6,26-6,25 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,48 (с, 6H).

Пример 71: 2-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2-метилпропионовая кислота



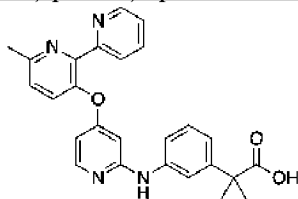
[00410] Стадия 1: 2-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2-метилпропаннитрил

[00411] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-5,6-диметил-2,2'-бипиридина (промежуточного соединения A1, 1,0 экв.), 2-(3-аминофенил)-2-метилпропаннитрила (промежуточного соединения B5, 1,1 экв.), Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) и ксантфоса (0,1 экв.) в диоксане (0,18 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор смеси охлаждали до RT и разводили EtOAc (50 мл). Смесь промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Концентрировали органическую фазу и остаток очищали посредством препаративной TLC для получения титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=436,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58-8,56 (м, 1H), 7,90 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,29 (т, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,23 (дд, *J*=5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,15 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,62 (с, 6H).

[00412] Стадия 2: 2-(3-((4-((5,6-диметил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2-метилпропионовая кислота

[00413] Смесь указанного выше продукта (1,0 экв.) в HCl (водн. 12 Н) (0,04 М) перемешивали при 110°C в запаянной пробирке в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор смеси очищали посредством ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O/0,1% HCOOH) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=455,4; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H, HCOOH), (м, 1H), 7,92 (тд, *J*=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,87 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,82 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,33 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,49 (дд, *J*=6,4, 2,4 Гц, 1H), 6,19 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).

Пример 72: 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил



[00414] Стадия 1: 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил

Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2,2'-бипиридина (промежуточного соединения A3, 1,0 экв.), 2-(3-аминофенил)-2-метилпропаннитрила (промежуточного

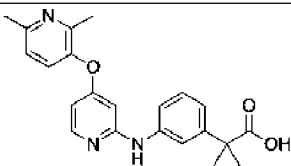
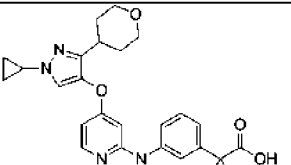
соединения В5, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантфоса (0,1 экв.), Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,033 М) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Реакционную смесь охлаждали до RT и разводили EtOAc, промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (0,1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) для получения продукта в виде белого твердого вещества.

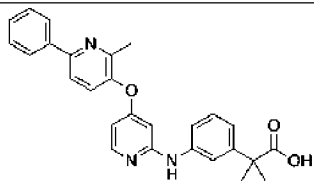
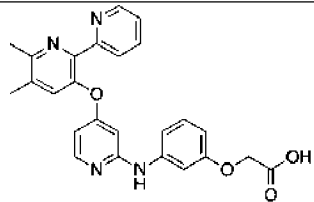
LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=422,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (с, 1H), 7,91-7,75 (м, 5H), 7,48-7,25 (м, 4H), 7,08-7,06 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,68 (с, 6H).

[00415] Стадия 2: 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропионовая кислота

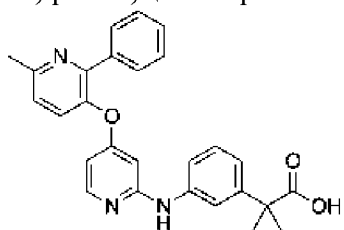
Смесь 2-метил-2-(3-((4-((6-метил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (1,0 экв.), KOH (20 экв.) в диоксане-H₂O (1:1, 0,015 М) перемешивали при 120°C в течение 36 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Раствор смеси охлаждали до RT и концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (0,1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=441,4; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,25 (ш.с., 1H), 8,89 (с, 1H), 8,52 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,86 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,46 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 6,86-6,81 (м, 1H), 6,33 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (с, 6H).

[00416] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 72, с использованием подходящих промежуточных соединений.

Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц)
73	 Получено из промежуточных соединений А2 и В5.	378,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,85 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,41 (д, <i>J</i> =3,6 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,42 (с, 6H).
74	 Получено из промежуточных соединений	463,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,25 (с, 0,5H, HCOOH), 7,94 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,24 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,45 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,31 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,58 (сеп, 3,6 Гц,

	соединений А12 и В5.		¹ H), 3,50-3,40 (м, 2H), 2,79 (тт, $J=11,6$, 4,0 Гц, 1H), 1,88-1,60 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,03-0,93 (м, 4H).
75	 Получено из промежуточных соединений А65 и В5.	440,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9,65 (ш.с., 1H), 8,10 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 8,06 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,45 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,42 (с, 6H).
76	 Получено из промежуточных соединений А1 и В42.	443,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,10 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,24 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Пример 77: 1-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)циклопропан-1-карбоновая кислота



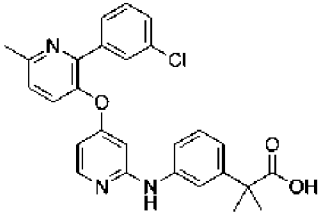
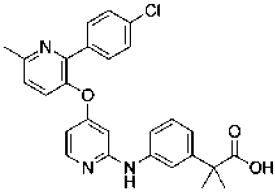
[00417] Стадия 1: Метил-1-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)циклопропан-1-карбоксилат

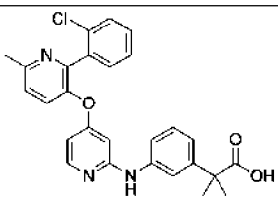
Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-фенилпиридина (промежуточного соединения А6, 1,0 экв.), метил-1-(3-аминофенил)циклопропан-1-карбоксилата (промежуточного соединения В26, 1,0 экв.), ксантфоса (0,1 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,17 М) запаивали в трубчатом реакторе. Полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (элюент: DCM/MeOH 20:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): [M+H]⁺=452,3.

[00418] Стадия 2: 1-(3-(((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)циклопропан-1-карбоновая кислота

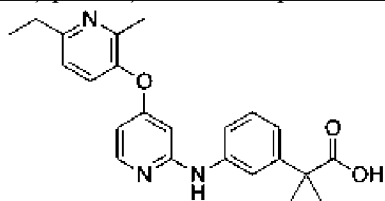
[00419] Смесь метил-1-(3-(((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)циклопропан-1-карбоксилата (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), водн. NaOH (2,0 М, 5,0 экв.) в MeOH (0,05 М) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Осуществляли мониторинг реакции посредством LC-MS. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% HCOOH/MeCN/H₂O). Растворитель удаляли с помощью лиофилизатора для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества (соль муравьиной кислоты). LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=438,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,29 (с, 1H, HCOOH), 8,00 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 7,66 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 5H), 7,11 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,38 (дд, *J*=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,39 (м, 2H), 1,03 (м, 2H).

[00420] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 77, с использованием подходящих промежуточных соединений.

Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц)
78	 Получено из промежуточных соединений A9 и B27.	474,4	¹ H ЯМР (400 МГц), CD ₃ OD δ 7,90 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,75 (дд, <i>J</i> =2,4, 2,0 Гц, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,59 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,00 (дт, <i>J</i> =7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,29 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,12 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,49 (с, 6H).
79	 Получено из промежуточных соединений A10 и B27.	474,3	¹ H ЯМР (400 МГц), CD ₃ OD δ 7,90 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,72 (дт, <i>J</i> =8,8, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,40 (дт, <i>J</i> =8,8, 2,0 Гц, 2H), 7,36 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,32 (т, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,00 (дт, <i>J</i> =6,8, 1,6 Гц, 1H), 6,29 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,12 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,49 (с, 6H).

80	 Получено из промежуточных соединений A11 и B27.	474,3	¹ H ЯМР (400 МГц), CD ₃ OD δ 7,85 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,63 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,27-7,18 (м, 2H), 6,99 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 6,22 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,15 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).
----	--	-------	---

Пример 81: 2-(3-((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2-метилпропионовая кислота



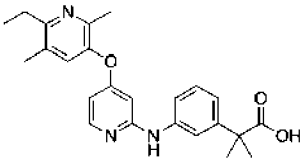
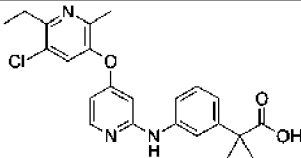
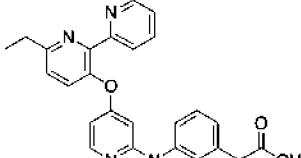
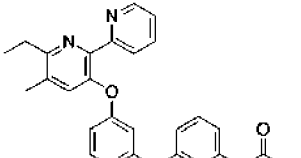
Стадия 1: Метил-2-(3-((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2-метилпропаноат

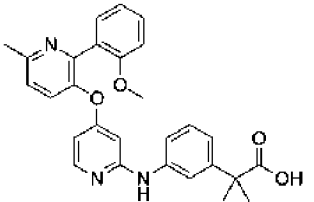
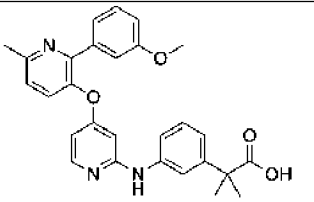
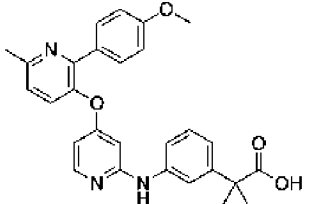
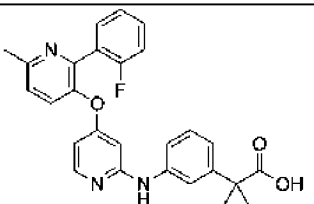
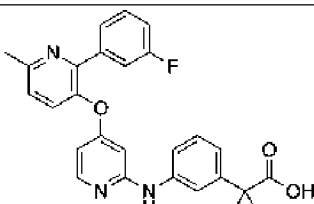
[00421] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2-метилпиридина (промежуточного соединения A16, 1,0 экв.), метил-2-(3-аминофенил)-2-метилпропаноата (промежуточного соединения B27, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантафоса (0,1 экв.) и Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,1 М) перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 10:1 до 1:1) для получения титульного соединения. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=406,2.

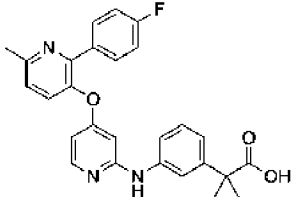
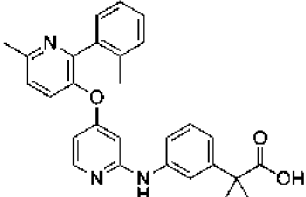
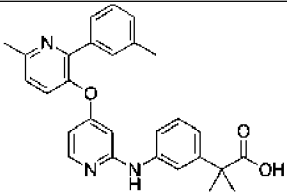
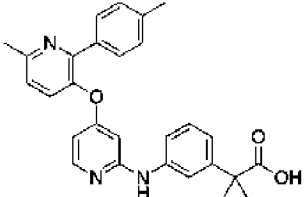
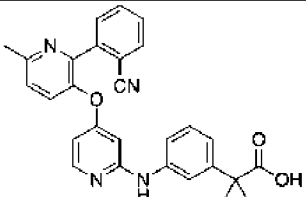
Стадия 2: 2-(3-((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2-метилпропионовая кислота

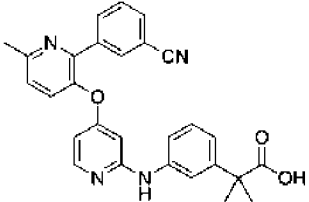
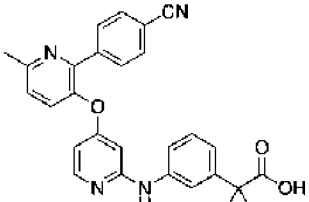
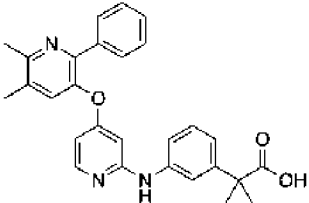
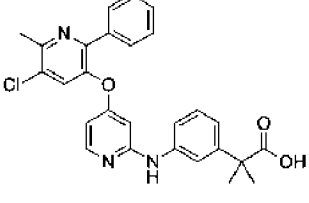
[00422] Смесь метил-2-(3-((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2-метилпропаноата (1,0 экв.) и KOH (5,0 экв.) в MeOH/H₂O (4:1, 0,05 М) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении и pH водного остатка доводили до ~7 с помощью 1,0 М водн. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% NH₃·H₂O/MeCN/H₂O) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=392,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,27 (ш.с., 1H), 8,98 (с, 1H), 8,06 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,43 (т, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,22 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,42 (дд, *J*=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,07 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 2,76 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,44 (с, 6H), 1,26 (т, *J*=7,6 Гц, 3H).

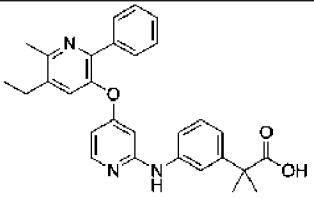
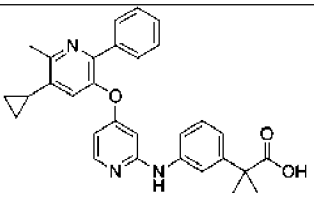
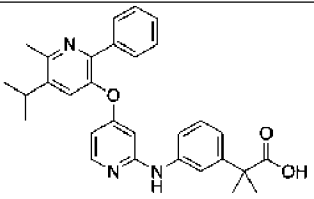
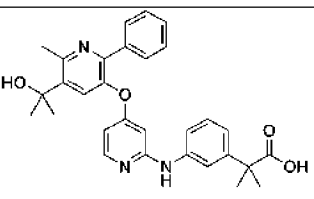
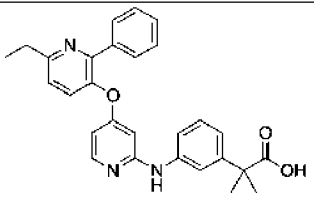
[00423] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 81, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

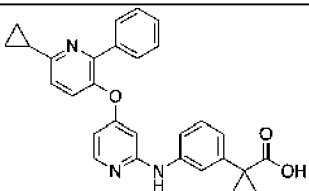
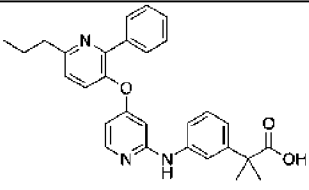
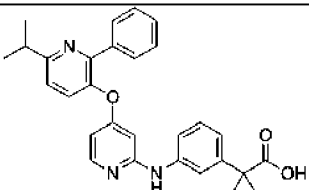
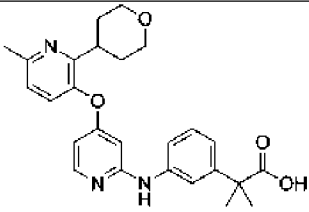
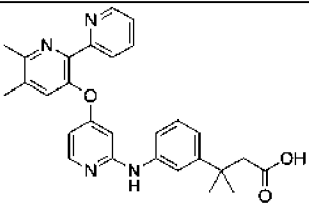
Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц)
82	 Получено из промежуточных соединений A49 и B27.	406,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,96 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,04 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,41 (дд, <i>J</i> =6,4, 2,0 Гц, 1H), 6,14 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,82 (к, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,34 (с, 6H), 1,51 (с, 6H), 1,24 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 3H).
83	 Получено из промежуточных соединений A50 и B27.	426,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,01 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,21 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,00 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,38 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,17 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,94 (к, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,51 (с, 6H), 1,28 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 3H).
84	 Получено из промежуточных соединений A21 и B27.	455,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,52 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,88-7,78 (м, 2H), 7,70 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,34-6,32 (м, 1H), 6,10 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 2,86 (к, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 1,31 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 3H).
85	 Получено из промежуточных соединений A23 и B27.	469,5	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,55 (с, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,77 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,00 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 6,27 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 2,92 (к, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,50 (с, 6H), 1,32 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H).

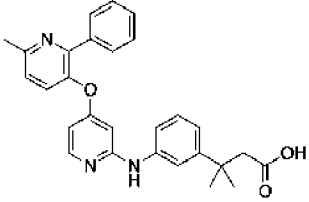
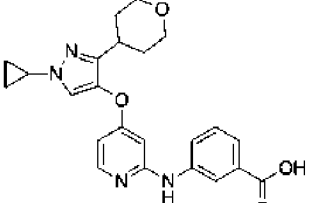
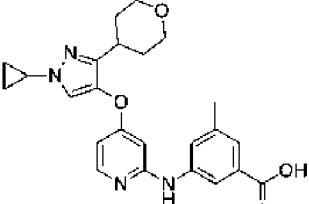
86	 Получено из промежуточных соединений A37 и B27.	470,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,24 (с, 1H), 7,83 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 4H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00-6,90 (м, 3H), 6,77 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,18 (дд, J=6,0, 1,6 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,23 (с, 6H).
87	 Получено из промежуточных соединений A38 и B27.	470,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35-7,16 (м, 7H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,92 (ддд, J=7,2, 2,4, 1,6 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,48 (с, 6H).
88	 Получено из промежуточных соединений A39 и B27.	470,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,87 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 2H), 6,28 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,49 (с, 6H).
89	 Получено из промежуточных соединений A28 и B27.	458,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,26 (с, 1H, CO ₂ H), 9,02 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,49-7,439 (м, 4H), 7,27-7,15 (м, 3H), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,32 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,43 (с, 6H).
90	 Получено из промежуточных соединений	458,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63-7,41 (м, 5H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 6,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H).

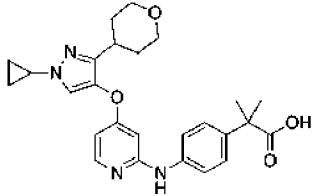
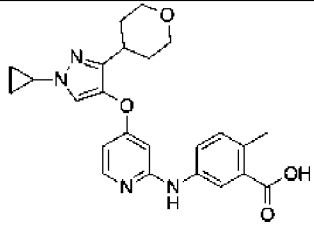
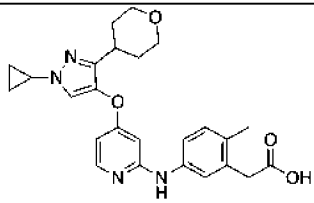
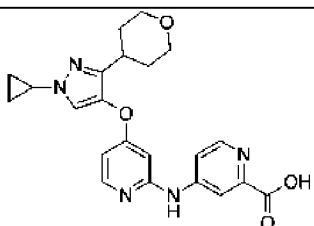
	соединений А29 и В27.		
91	 Получено из промежуточных соединений А30 и В27.	458,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,19-7,09 (м, 4H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,26 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (с, 6H).
92	 Получено из промежуточных соединений А34 и В27.	454,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,25-7,14 (м, 6H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,17 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,07 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).
93	 Получено из промежуточных соединений А35 и В27.	454,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,16 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 3H), 6,92-6,90 (м, 1H), 6,17 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).
94	 Получено из промежуточных соединений А36 и В27.	454,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,12-7,08 (м, 4H), 6,93-6,89 (м, 1H), 6,17 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).
95	 Получено из	465,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,0$, 0,8 Гц, 1H), 7,59 (тд, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=7,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,47 (тд, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц,

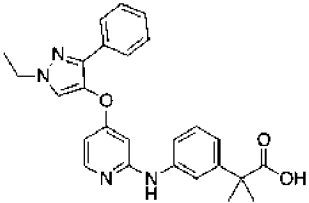
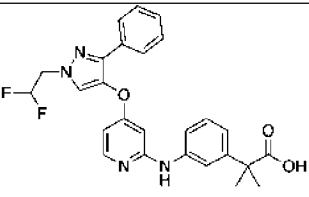
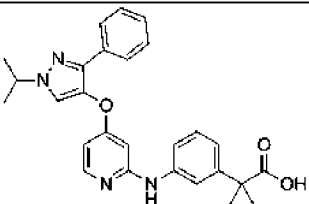
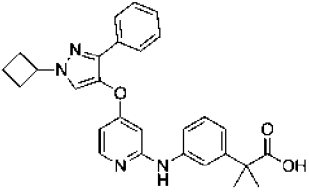
	промежуточных соединений А31 и В27.		¹ H), 7,26 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,18-7,15 (м, 1H), 7,11 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,13 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,07 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,41 (с, 6H).
96	 Получено из промежуточных соединений А32 и В27.	465,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,02 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,82 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,12-7,09 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,21 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,03 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).
97	 Получено из промежуточных соединений А33 и В27.	465,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,92 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,31 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,15 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).
98	 Получено из промежуточных соединений А22 и В27.	454,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,85 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,38-7,32 (м, 3H), 7,18-7,13 (м, 3H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,24 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,43 (с, 6H).
99	 Получено из промежуточных соединений А40 и В27.	474,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,84(с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,79-7,77 (м, 2H), 7,59 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,05 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,37 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1,5 Гц, 1H), 6,14 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,29 (с, 6H).

100	 Получено из промежуточных соединений A42 и B27.	468,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,39-7,32 (м, 3H), 7,20-7,11 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,24 (дд, J=6,0, 1,6 Гц, 1H), 6,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 2,73 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (с, 6H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3H).
101	 Получено из промежуточных соединений A41 и B27.	480,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,84 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,38-7,28 (м, 4H), 7,23-7,18 (м, 3H), 7,00 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,27-6,24 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,70-0,66 (м, 2H).
102	 Получено из промежуточных соединений A43 и B27.	482,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,62 (с, 1H), 7,69 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,32-7,14 (м, 5H), 7,11 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,13 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 3,06 (квин, J=7,6 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,54 (с, 6H), 1,17 (д, J=6,8 Гц, 6H)
103	 Получено из промежуточных соединений A44 и B27.	498,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,66-7,63 (м, 2H), 7,44-7,30 (м, 4H), 7,16 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,08 (д, J=2,0 Гц, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,42 (с, 6H).
104	 Получено из промежуточных соединений	454,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 4H), 7,22-7,12 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,25 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 2,88 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,44 (с,

	соединений А45 и В27.		6H), 1,35 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
105	 Получено из промежуточных соединений А48 и В27.	466,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 3H), 7,25-7,14 (м, 4H), 7,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,26-6,24 (м, 1H), 6,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H), 1,45 (с, 6H), 1,04-1,01 (м, 4H).
106	 Получено из промежуточных соединений А47 и В27.	468,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,71-7,69 (м, 2H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 4H), 7,27 (с, 1H), 7,19-7,16 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,26 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,84 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,81 (секст, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
107	 Получено из промежуточных соединений А46 и В27.	468,4	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,26 (ш.с., 1H), 7,96 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 3H), 7,46-7,41 (м, 4H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 3H), 6,72-6,69 (м, 1H), 6,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,15 (сеп, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,43 (с, 6H), 1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).
108	 Получено из промежуточных соединений А25 и В27.	448,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,21-7,11 (м, 4H), 7,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,19 (дд, $J=6,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=11,2, 3,6$ Гц, 2H), 3,46 (т, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,11-1,93 (м, 4H), 1,60 (с, 6H).
109		469,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (с, 1H), 8,51-8,49 (м, 1H), 7,96 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,12

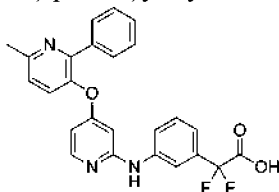
	Получено из промежуточных соединений А1 и В34.		(т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,51 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,32 (с, 6H).
110	 Получено из промежуточных соединений А6 и В34.	454,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,99 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,80-7,77 (м, 2H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 4H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,08 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,33 (с, 6H), отсутствующий CH_2 перекрывался с пиком растворителя.
	 Получено из промежуточных соединений А12 и коммерчески доступного метил-3-аминобензоата.	421,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 3H), 7,25 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,28 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,43 (тд, $J=11,6$, 2,0 Гц, 2H), 2,84-2,77 (м, 1H), 1,89-1,69 (м, 4H), 1,14-1,00 (м, 4H).
	 Получено из промежуточных соединений А12 и коммерчески доступного метил-3-амино-5-метилбензоата.	435,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,40 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,43 (тд, $J=11,6$, 2,0 Гц, 2H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,85-1,80 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,06-1,00 (м, 4H).

	 Получено из промежуточных соединений A12 и B40.	463,5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,89 (с, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 7,22 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 6,40-6,38 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,33-3,28 (м, 2H), 2,73-2,67 (м, 1H), 1,67-1,63 (м, 4H), 1,37 (с, 6H), 1,04-0,93 (м, 4H).
	 Получено из промежуточных соединений A12 и коммерчески доступного метил-3-амино-6-метилбензоата.	435,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,90 (с, 1H), 8,00 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,98 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,38 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 2H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,66-1,62 (м, 4H), 1,02-0,92 (м, 4H).
115	 Получено из промежуточных соединений A12 и B38.	449,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,73 (с, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,36 (дд, <i>J</i> =8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,34 (дд, <i>J</i> =5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,31-3,21 (м, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,71-2,70 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,69-1,61 (м, 4H), 1,04-0,91 (м, 4H).
	 Получено из промежуточных соединений	422,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,24 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 8,19 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 6,65 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,45 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,43 (тд, <i>J</i> =12,0, 2,0 Гц, 2H), 2,84-2,78 (м, 1H), 1,89-1,78

	промежуточных соединений А64 и В27.		Гц, 1H), 6,52 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 1,29 (с, 6H).
122	 Получено из промежуточных соединений А58 и В27.	443,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=7,2$, 1,2 Гц, 2H), 7,36-7,30 (м, 3H), 7,28 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,47 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,20 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,57-1,43 (м, 9H).
123	 Получено из промежуточных соединений А59 и В27.	479,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (ш.с., 1H), 7,80 (с, 1H), 7,74 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,35-7,26 (м, 4H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 1H), 6,47-6,45 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,25 (тт, $J=55,2$, 4,0 Гц, 1H), 4,57 (дт, $J=14,0$, 4,0 Гц, 2H), 1,50 (с, 6H).
124	 Получено из промежуточных соединений А60 и В27.	457,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,52 (сеп, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,49 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,42 (с, 6H).
125	 Получено из промежуточных соединений А56 и В27.	469,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,35-7,26 (м, 4H), 7,19 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,47 (дд, $J=6,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,33 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 2,63-2,48 (м, 4H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,50 (с, 6H).

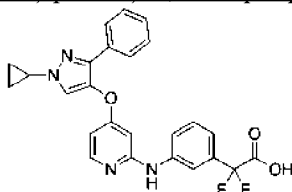
	соединений А55 и В27.		(м, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,03-0,90 (м, 4H).
--	-----------------------	--	---

Пример 131: 2,2-дифтор-2-(3-((4-((6-метил-2-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)уксусная кислота



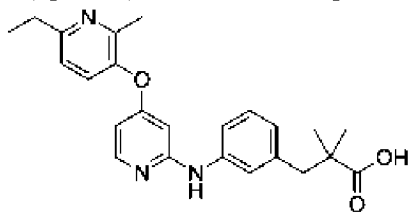
[00424] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метил-2-фенилпиридина (промежуточного соединения А6, 1,0 экв.), метил-2-(3-аминофенил)-2,2-дифторацетата (промежуточного соединения В41, 2,2 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантфоса (0,10 экв.), Pd(OAc)₂ (0,10 экв.) в диоксане (0,23 М) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% HCOOH/CH₃CN/H₂O для получения титульного соединения в виде твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=448,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (с, 1H), 8,24 (с, 0,4H, HCO₂H), 8,03 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 4H), 7,67 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,43-7,28 (м, 5H), 7,02 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,44 (дд, *J*=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,11 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H).

Пример 132: 2-(3-((4-((1-циклопропил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота



[00425] Это соединение получали способом, описанным в примере 131, с использованием промежуточного соединения А51 и промежуточного соединения В41. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=463,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,71-7,68 (м, 3H), 7,36 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,99 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,53 (дд, *J*=5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,32 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 1,17-1,13 (м, 2H), 1,04-1,00 (м, 2H).

Пример 133: 3-(3-((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2,2-диметилпропионовая кислота



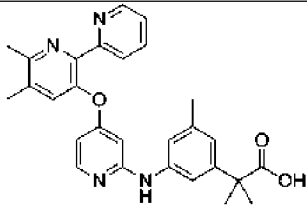
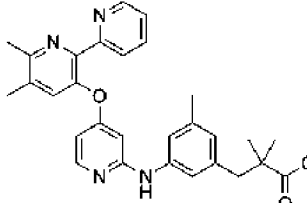
Стадия 1: 3-(3-((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2,2-диметилпропаннитрил

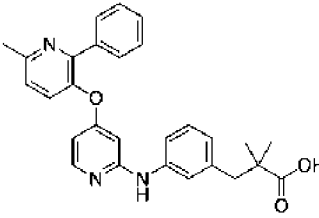
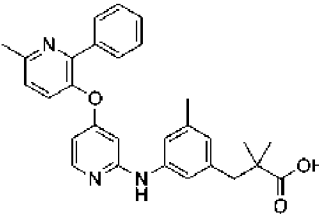
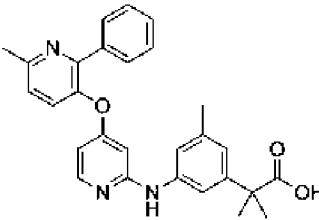
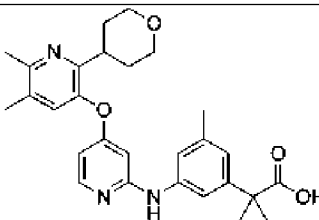
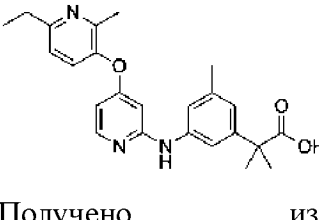
[00426] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2-метилпиридина (промежуточного соединения A16, 1,0 экв.), 3-(3-аминофенил)-2,2-диметилпропаннитрила (промежуточного соединения B31, 1,1 экв.), Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), ксантфоса (0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (2,0 экв.) в диоксане (0,1 М) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до RT и разводили DCM/H₂O. Отделяли органический слой и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный простой эфир/EtOAc=2:1) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=387,4.

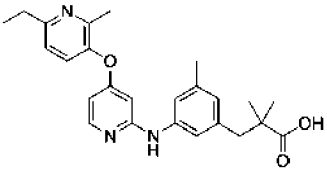
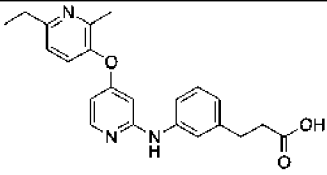
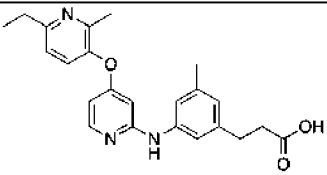
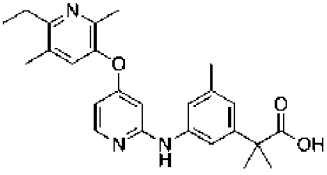
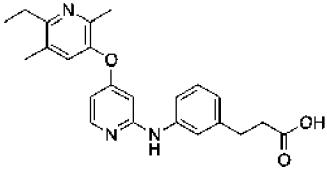
Стадия 2: 3-(3-((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2,2-диметилпропионовая кислота

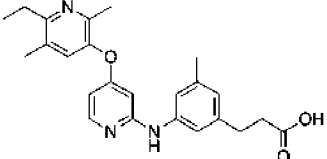
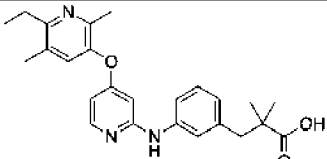
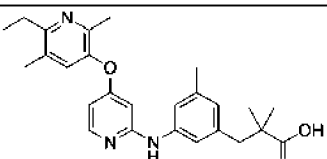
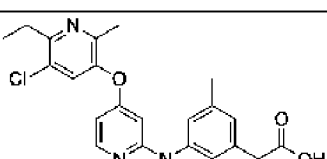
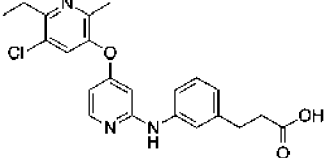
[00427] Смесь 3-(3-(((4-((6-этил-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)-2,2-диметилпропаннитрила (1,0 экв.) в конц. HCl (0,04 М) перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% HCOOH/MeCN/H₂O) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=406,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,97 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,46 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,81 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,36 (дд, *J*=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,11 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,80 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,29 (д, *J*=7,6 Гц, 3H), 1,14 (с, 6H).

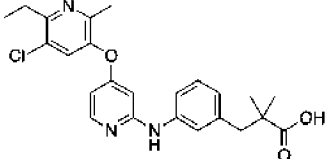
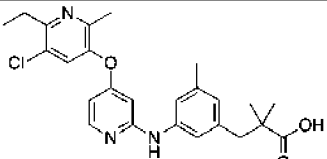
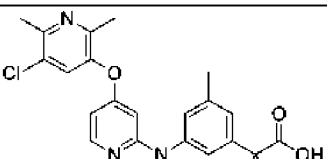
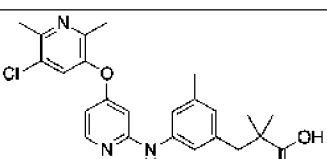
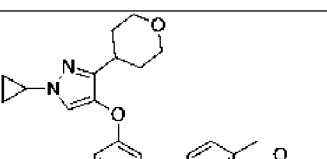
[00428] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 133, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

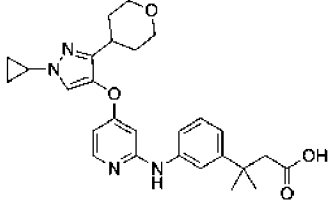
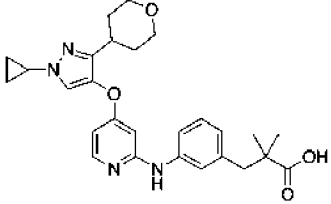
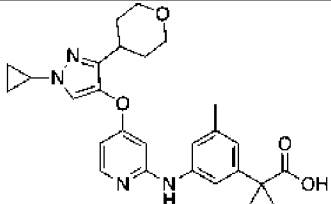
Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц)
134	 Получено из промежуточных соединений A1 и B37.	469,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,75 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,38 (дд, <i>J</i> =6,8, 5,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,27 (дд, <i>J</i> =5,6, 1,6 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,47 (с, 6H).
135	 Получено из промежуточных соединений A1 и B32.	483,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 2H), 7,75 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,25 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,10 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,12 (с, 6H).

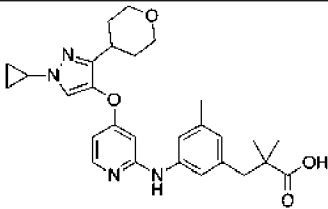
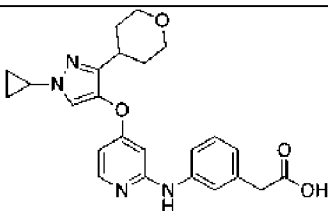
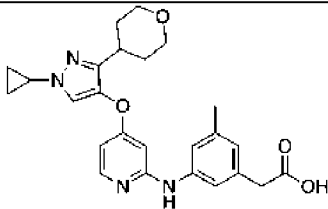
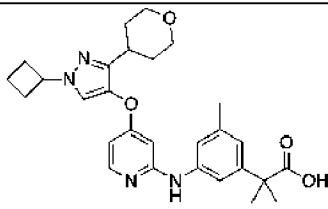
140	 Получено из промежуточных соединений А6 и В31.	454,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 13,63 (ш.с., 1H), 10,29 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,75-7,40 (м, 7H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,92 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 1,20 (с, 6H).
141	 Получено из промежуточных соединений А6 и В32.	468,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,85 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,56 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 4H), 6,98 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,27 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,08 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,12(с, 6H).
142	 Получено из промежуточных соединений А6 и В37.	454,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,85(с, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,65 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 5H), 7,17 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,38 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,08 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).
143	 Получено из промежуточных соединений А24 и В37.	476,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,44 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,06 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,00-2,98 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,89-1,85 (м, 2H), 1,50-1,47 (м, 2H), 1,42 (с, 6H).
144	 Получено из	406,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,98 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,46 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,37 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,12 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 2,80 (к, <i>J</i> =7,6 Гц,

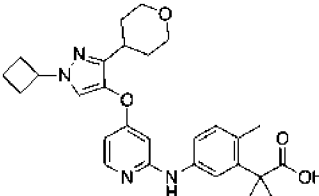
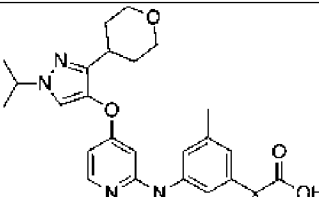
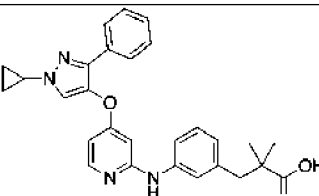
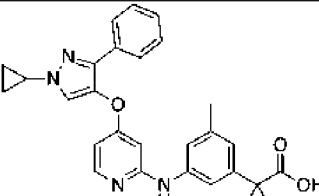
	промежуточных соединений A16 и B37.		2H), 2,38 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,47 (с, 6H), 1,29 (д, $J=7,6$ Гц, 3H).
145	 Получено из промежуточных соединений A16 и B32.	420,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,85 (дд, $J=7,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,05 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,42 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,15 (с, 6H).
146	 Получено из промежуточных соединений A16 и B2.	378,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 3H), 7,16 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,37 (дд, $J=5,6, 2,4$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,86 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,81 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,29 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
147	 Получено из промежуточных соединений A16 и B23.	392,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 (с, 1H), 8,06 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,26 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,41 (дд, $J=6,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 2,79-2,68 (м, 4H), 2,45 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
148	 Получено из промежуточных соединений A49 и B37.	420,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,43 (дд, $J=6,0, 2,4$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,82 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,34 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 1,49 (с, 6H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
149	 Получено из	392,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,16 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,37 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,10

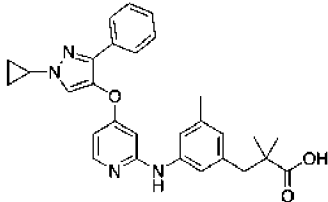
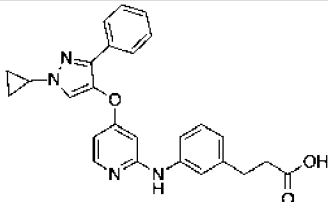
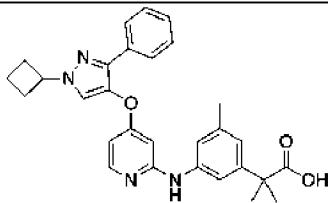
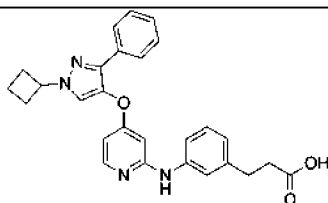
	промежуточных соединений А49 и В2.		(д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,88-2,76 (м, 4H), 2,57 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
150	 Получено из промежуточных соединений А49 и В23.	406,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96(д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,37 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,85-2,78 (м, 4H), 2,54 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
151	 Получено из промежуточных соединений А49 и В31.	420,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,14 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,35-6,33 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 2,85-2,78 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,13 (с, 6H).
152	 Получено из промежуточных соединений А49 и В32.	434,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,34 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,81 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,13 (с, 6H).
153	 Получено из промежуточных соединений А50 и В37.	440,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,95(д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,52 (дд, $J=6,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,95 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,50 (с, 6H), 1,28 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
154	 Получено из	412,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,00 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,17 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=5,6, 2,0$ Гц, 1H), 6,15

	промежуточных соединений А50 и В2.		(д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,94 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,86 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
155	 Получено из промежуточных соединений А50 и В31.	440,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,99 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,15 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,37 (дд, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 6,14 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,94 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,14 (с, 6H).
156	 Получено из промежуточных соединений А50 и В32.	454,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,71 (дд, $J=6,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,19 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,96 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,84 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,29 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,15 (с, 6H).
157	 Получено из промежуточных соединений А26 и В37.	426,1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,89 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,12-7,07 (м, 3H), 6,68 (дд, $J=6,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,23 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).
158	 Получено из промежуточных соединений А26 и В32.	440,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14 (с, 1H), 7,89 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,15 (с, 6H).
116		477,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,41 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H),

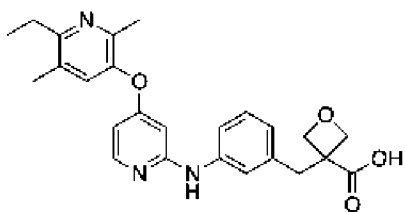
	Получено из промежуточных соединений A12 и B39.		3,94-3,91 (м, 2H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,71-1,68 (м, 2H), 1,53 (с, 6H), 1,05-0,98 (м, 4H).
159	 Получено из промежуточных соединений A12 и B35.	477,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,39 (ш.с., 1H, HCO ₂ H), 7,94 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,22-7,20 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,42 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,31 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,43 (тд, <i>J</i> =12,0, 2,0 Гц, 2H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,59 (с, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,72-1,67 (м, 2H), 1,42 (с, 6H), 1,08-1,00 (м, 4H).
160	 Получено из промежуточных соединений A12 и B31.	477,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7,93 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 6,84 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,42 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,27 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 3,96-3,91 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,43 (тд, <i>J</i> =11,6, 2,0 Гц, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,82-2,80 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,05(с, 6H), 1,04-1,00 (м, 4H).
161	 Получено из промежуточных соединений A12 и B37.	477,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,94 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,42 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,29 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,95-3,90 (м, 2H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,42 (тд, <i>J</i> =11,6, 2,0 Гц, 2H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,72-1,68 (м, 2H), 1,49(с, 6H), 1,07-0,99 (м, 4H).

162	 Получено из промежуточных соединений А12 и В32.	491,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,40 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,43 (тд, J=11,6, 2,0 Гц, 2H), 2,83-2,77 (м, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,85-1,68 (м, 4H), 1,28 (с, 6H), 1,14-0,98 (м, 4H).
163	 Получено из промежуточных соединений А12 и коммерчески доступного 2-(3-аминофенил)ацетонитрила	435,4	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,43 (тд, J=12,0, 2,0 Гц, 2H), 2,84-2,77 (м, 1H), 1,89-1,69 (м, 4H), 1,09-1,00 (м, 4H).
164	 Получено из промежуточных соединений А12 и В36.	449,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (с, 1H), 8,02 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,42 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,85-3,80 (м, 2H), 3,68-3,63 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,30-3,27 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,67-1,62 (м, 4H), 1,05-0,93 (м, 4H).
165	 Получено из промежуточных соединений А63 и В37.	491,4	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,94 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,43 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,44 (тд, J=12,0, 2,0 Гц, 2H), 2,83-2,81 (м, 1H), 2,52-2,42 (м, 4H), 1,90-1,80 (м, 4H), 1,74-1,69 (м, 2H), 1,49 (с, 6H).

166	 Получено из промежуточных соединений А63 и В39.	491,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,38 (ш.с., 1H, HCO ₂ H), 7,92 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,72 (квин, J=8,4 Гц, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,44 (тд, J=12,0, 2,0 Гц, 2H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,52-2,40 (м, 4H), 2,24 (м, 3H), 1,90-1,78 (м, 4H), 1,74-1,69 (м, 2H), 1,50 (с, 6H).
167	 Получено из промежуточных соединений А62 и В37.	479,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,90(д, J=6,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,53 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,45-4,39 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,45 (тд, J=12,0, 2,0 Гц, 2H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,73-1,69 (м, 2H), 1,51 (с, 6H), 1,46 (д, J=6,8 Гц, 6H).
168	 Получено из промежуточных соединений А51 и В31.	469,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,16 (ш.с., 1H), 8,91 (с, 1H), 8,07(с, 1H), 8,02(д, J=5,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 7,10 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,82-3,78 (м, 1H), 2,70 (с, 2H), 1,17-1,13 (м, 2H), 1,06 (с, 6H), 1,03-1,01 (м, 2H).
169	 Получено из промежуточных соединений А51 и В37.	469,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,92 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,34-7,25 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,46 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,19-1,14 (м, 2H), 1,10-1,05 (м, 2H).

170	 Получено из промежуточных соединений A51 и B32	483,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,91 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,44 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,12 (с, 6H), 1,18-1,05 (м, 4H).
171	 Получено из промежуточных соединений A51 и B2.	441,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,91 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,36-7,25 (м, 3H), 7,22-7,10 (м, 3H), 6,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 2,85 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,17-1,01 (м, 4H).
172	 Получено из промежуточных соединений A56 и B37.	483,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,89 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,54 (дд, $J=6,0, 2,4$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 2,63-2,46 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,49 (с, 6H).
173	 Получено из промежуточных соединений A56 и B2.	455,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,16 (ш.с., 1H), 8,92 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 3H), 7,27 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,52-6,50 (м, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,88-4,83 (м, 1H), 2,74 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,66-2,45 (м, 6H), 1,83-1,79 (м, 2H).

Пример 174: 3-(3-((4-((6-этил-2,5-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)окситан-3-карбоновая кислота



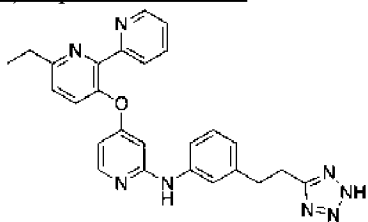
Стадия 1: 3-(3-((4-((6-этил-2,5-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)окситан-3-карбонитрил

[00429] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2,5-диметилпиридина (промежуточного соединения А49, 1,0 экв.), 3-(3-аминобензил)окситан-3-карбонитрила (промежуточного соединения В33, 1,0 экв.), Cs_2CO_3 (2,0 экв.), ксантфоса (0,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,2 экв.) в диоксане (0,06 М) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали. Остаток перерастворяли в EtOAc, промывали водой, соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=от 10:1 до 2:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=415,2$.

Стадия 2: 3-(3-((4-((6-этил-2,5-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)окситан-3-карбоновая кислота

[00430] Смесь 3-(3-((4-((6-этил-2,5-диметилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)бензил)окситан-3-карбонитрила (1,0 экв.) и KOH (5,0 экв.) в этиленгликоле/ H_2O (об./об.=4:1, 0,02 М) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до RT, промывали с помощью EtOAc. pH водного слоя доводили до ~7 с помощью 1,0 М водн. HCl и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% $\text{HCOOH}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=434,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 7,17 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,84 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,60 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,82 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,34 (с, 6H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 175: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((6-этил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-амин



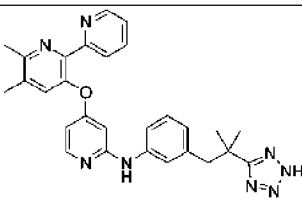
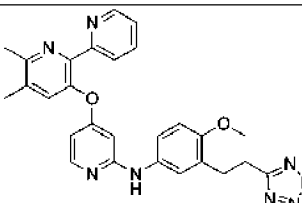
Стадия 1: 3-(3-((4-((6-этил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрил

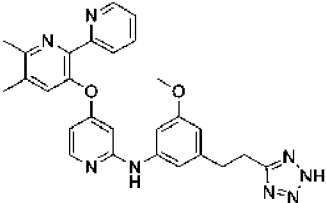
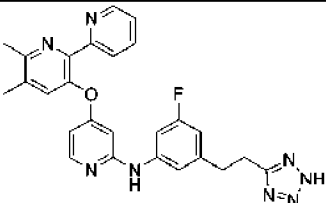
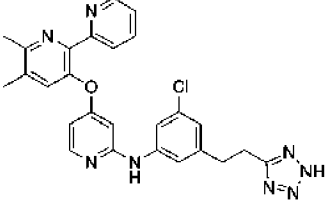
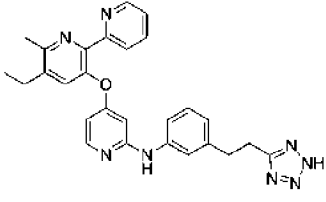
[00431] Смесь 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-этил-2,2'-бипиридина (промежуточного соединения A21, 1,0 экв.), 3-(3-аминофенил)пропаннитрила (промежуточного соединения B2, 1,0 экв.), Cs₂CO₃ (2,0 экв.), ксантафоса (0,10 экв.), Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в диоксане (0,1 М) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир/EtOAc=20:1) для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+1]⁺=422,3.

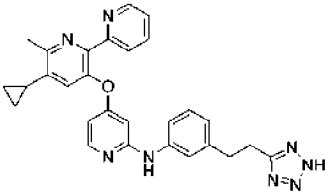
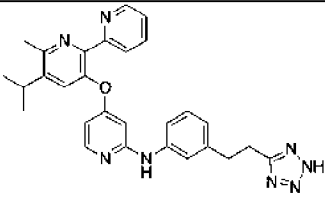
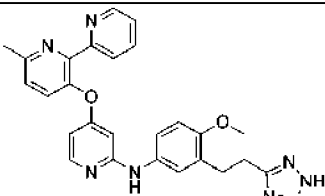
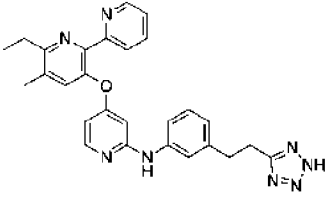
Стадия 2: N-(3-(2-(2H-тетразол-5-ил)этил)фенил)-4-((6-этил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-амин

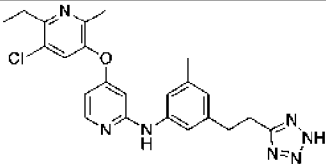
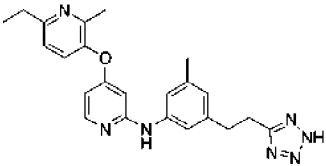
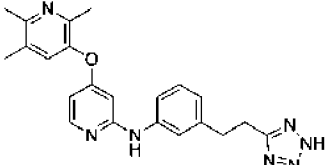
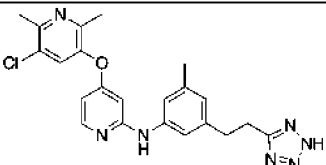
[00432] Смесь 3-(3-((4-((6-этил-[2,2'-бипиридин]-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила (1,0 экв.), TMSN₃ (5,0 экв.) и Bu₂SnO (2,0 экв.) в диоксане (0,04 М) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Удаляли растворитель, и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1% HCOOH/MeCN/H₂O) для получения титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺=465,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,89 (тд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,82 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,68 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,76 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 6,32 (дд, *J*=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 3,18 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,02 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,90 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,34 (т, *J*=7,6 Гц, 3H).

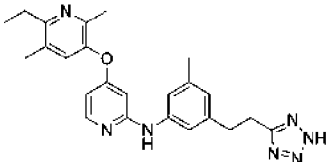
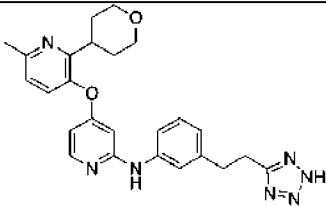
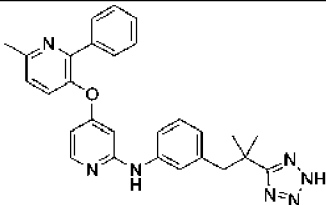
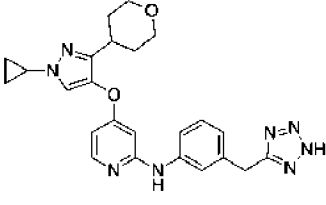
[00433] Следующие соединения получали способом, описанным в примере 175, с использованием промежуточных соединений.

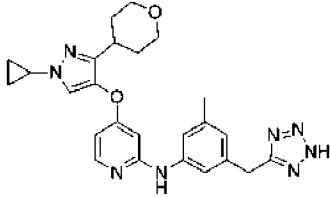
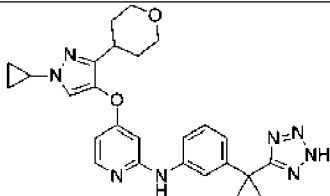
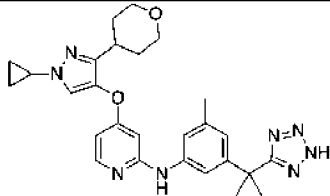
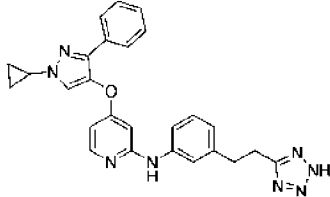
Пример	Структура	LC-MS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц)
176	 Получено из промежуточных соединений A1 и B31.	493,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 (д, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 7,78-7,68 (м, 3H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,04-6,93 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,30-6,18 (м, 2H), 5,96 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).
177	 Получено из	495,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (с, 1H), 8,51 (д, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,91 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,34 -7,31 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,27 (дд, <i>J</i> =6,0,

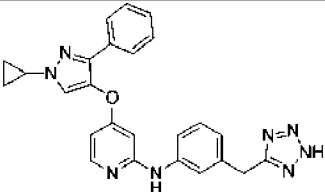
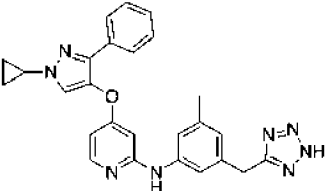
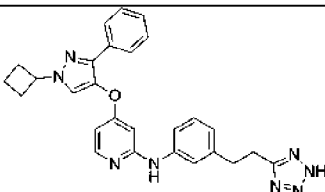
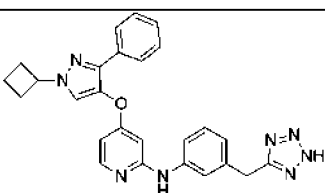
	промежуточных соединений А1 и В43.		2,4 Гц, 1H), 6,00 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,00-2,98 (м, 2H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).
178	 Получено из промежуточных соединений А1 и В28.	495,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,87-7,76 (м, 3H), 7,52 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,31 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,16 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).
179	 Получено из промежуточных соединений А1 и В29.	483,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,46 (дд, $J=5,6, 4,0$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,17 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).
180	 Получено из промежуточных соединений А1 и В30.	499,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,86 (тд, $J=7,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,33 (дд, $J=6,0, 2,4$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,18 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,00 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).
181	 Получено из промежуточных соединений А18 и В2.	479,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (с, 1H), 7,86-7,79 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,40-7,39 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,77 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,09 (м, 1H), 3,15-3,12 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 2H), 2,78-2,73 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,27 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

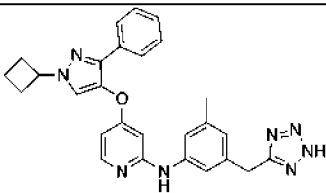
182	 Получено из промежуточных соединений A19 и B2.	491,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,70 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 2H), 7,85 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,39 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 3H), 6,74 (дд, <i>J</i> =7,2, 2,4 Гц, 1H), 6,31 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,27 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 3,11 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,14-2,10 (м, 1H), 1,19-1,14 (м, 2H), 0,81-0,77 (м, 2H).
183	 Получено из промежуточных соединений A20 и B2.	493,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,50 (д, <i>J</i> =4,2 Гц, 1H), 8,29 (с, 2H, HCO ₂ H), 7,96 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,84 (тд, <i>J</i> =7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,10 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,31 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,07 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,17 (сеп, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 3,00-2,95 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,25 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H).
184	 Получено из промежуточных соединений A3 и B43.	481,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,51 (д, <i>J</i> =5,8 Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,84 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,21-7,19 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,60-6,58 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,12 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,97 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H).
185	 Получено из промежуточных соединений A23 и B2.	479,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,56 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 3H), 7,52 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,76 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 6,33 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,08 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 3,19 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 3,02 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,91 (к, <i>J</i> =7,6 Гц,

			2H), 2,44 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
186	 Получено из промежуточных соединений A50 и B23.	450,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,99 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,40 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,21 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,99 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,94 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
187	 Получено из промежуточных соединений A16 и B23	416,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,41 (дд, $J=6,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,21 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,99 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,80 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,29 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).
188	 Получено из промежуточных соединений A27 и B2.	402,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (ш.с., 1H), 8,06 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,19 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,52-6,50 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,17 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,01 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).
189	 Получено из промежуточных соединений A26 и B23.	436,1	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85(с, 1H), 8,16 (с, 0,6H, HCO_2H), 8,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,44 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,07 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,89 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

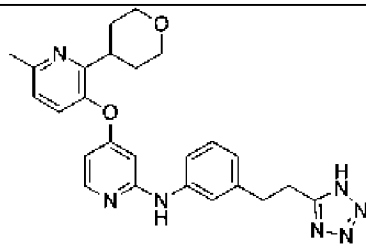
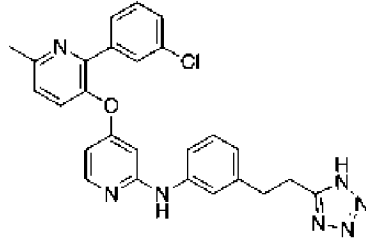
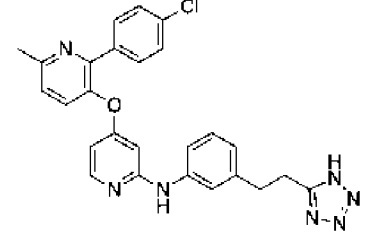
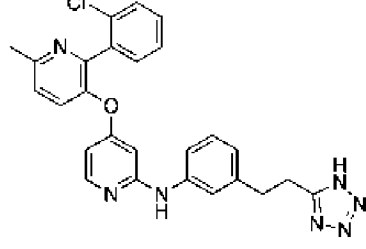
190	 Получено из промежуточных соединений A49 и B23.	430,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,38 (с, 2H, HCO ₂ H), 7,96 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,39 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,18 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,97 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,81 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,34 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H).
191	 Получено из промежуточных соединений A25 и B2.	458,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,05 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,36-5,33 (м, 1H), 4,07 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 2H), 3,53-3,46 (м, 2H), 3,38 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,17-3,08 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,24-2,13 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H).
192	 Получено из промежуточных соединений A6 и B31.	478,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (с, 1H), 7,78 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,42-7,34 (м, 4H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,30 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).
193	 Получено из промежуточных соединений A12 и коммерчески доступного 2-(3-	459,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,03 (с, 1H), 8,16 (с, 0,6H, HCO ₂ H), 8,01 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,82 (дт, J=11,2, 3,2 Гц, 2H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 1H),

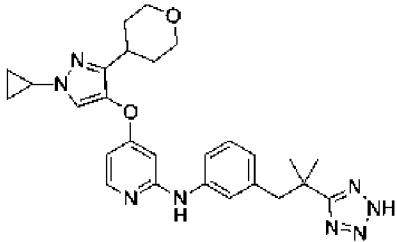
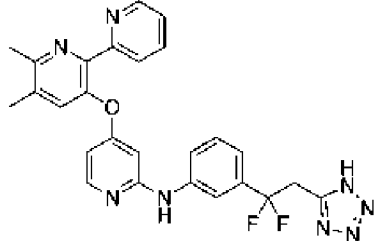
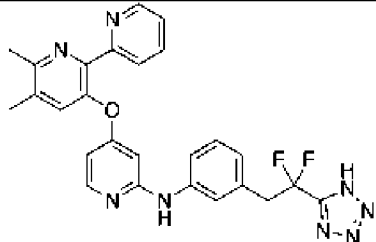
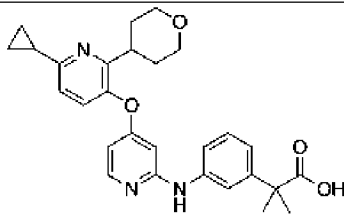
	аминофенил)ацетонитрил а.		1,69-1,62 (м, 4H), 1,05-0,93 (м, 4H).
194	 Получено из промежуточных соединений A12 и B36.	473,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,42 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,24 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,84-3,79 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,67-1,61 (м, 4H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H).
195	 Получено из промежуточных соединений A12 и B5.	487,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,06 (ш.с., 1H), 8,14 (с, 0,6H, HCO ₂ H), 7,98 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,78-6,73 (м, 1H), 6,47-6,44 (м, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,84-3,83 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 1,75 (с, 6H), 1,71-1,58 (м, 4H), 1,07-0,85 (м, 4H).
196	 Получено из промежуточных соединений A12 и B37.	501,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,21 (с, 0,6H, HCO ₂ H), 7,92 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,45 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,26 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,96-3,91 (м, 2H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,43 (тд, <i>J</i> =7,6, 2,0 Гц, 2H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,80 (с, 6H), 1,87-1,66 (м, 2H), 1,73-1,69 (м, 2H), 1,09-0,91 (м, 4H).
197	 Получено из промежуточных соединений	465,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,14 (ш.с., 0,4H, HCO ₂ H), 7,93-7,90 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,33-7,11 (м, 6H), 6,76 (с, 1H), 6,51-6,49 (м, 1H), 6,30-6,29 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,21-3,19 (м, 2H), 3,03-3,01 (м,

	соединений А51 и В2.		2H), 1,18-1,06 (м, 4H).
198	 Получено из промежуточных соединений А51 и коммерчески доступного 2-(3-аминофенил)ацетонитрил а.	451,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 3H), 7,28-7,26 (м, 1H), 7,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,74 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,52 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,29 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,83-3,78 (м, 1H), 1,16-1,12 (м, 2H), 1,04-1,00 (м, 2H).
199	 Получено из промежуточных соединений А51 и В36.	465,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,95 (с, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 7,38-7,31 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,85 (дд, <i>J</i> =7,2, 2,4 Гц, 1H), 6,45 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,76-3,74 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,19-1,16 (м, 2H), 1,11-1,08(м, 2H).
200	 Получено из промежуточных соединений А56 и В2.	479,5	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,92 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,76 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 6,50-6,49 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 3,20 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 3,01 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 2,62-2,57 (м, 2H), 2,55-2,50 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 2H).
201	 Получено из промежуточных соединений А56 и	465,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,91 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 7,36-7,20 (м, 6H), 6,89-6,86 (м, 1H), 6,52 (дд, <i>J</i> =6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,31 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 4,81-4,79 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,54-2,48 (м, 2H), 1,95-1,87 (м, 2H).

	коммерчески доступного 2-(3-аминофенил)ацетонитрил а.		
202	 Получено из промежуточных соединений А56 и В36.	479,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,90 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,26 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,52 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 6,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 2,63-2,46 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,94-1,87 (м, 2H).

[00434] Следующие соединения можно получать с использованием схем реакций и способов, представленных в настоящем описании.

Дополнительные примеры	Структура
203	
204	
205	
206	

214	
215	
216	
217	

[00435] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из примеров соединений, представленных в настоящем описании.

Анализы:

[00436] Клеточный анализ репортерного гена HEK-Blue TGF β :

[00437] Клетки HEK-Blue TGF β приобретали в Invivogen. Суспензию $2,5 \times 10^5$ клеток/мл получали с использованием тестовой среды (DMEM, содержащей 0,5% об./об. термически инактивированной FBS). Рабочий раствор TGF- β (6 нг/мл) получали посредством разведения стокового раствора TGF- β (10 мкг/мл) тестовой средой перед использованием. Восемь разных концентраций всех соединений получали способом градиента 3-кратного разведения с использованием рабочего раствора TGF- β . Добавляли 100 мкл тестовой среды (носителя), или тестового изделия, или рабочего раствора TGF- β на лунку плоскодонного 96-луночного планшета. Добавляли 100 мкл суспензии клеток HEK-Blue TGF- β на лунку. Инкубировали планшет при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение 22-23 ч. Добавляли 150 мкл ресуспендированного QUANTI-Blue на лунку нового плоскодонного 96-луночного планшета. Добавляли 30 мкл супернатанта индуцированных клеток HEK-Blue TGF- β . Избегали пипетирования на дне лунки. Инкубировали планшет

при 37°C в инкубаторе в течение 30-40 мин. Определяли уровни секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) с помощью спектрофотометра при 630 нм.

[00438] Ингибирование вычисляли с использованием следующего уравнения:

$$\text{Коэффициент ингибирования (\%)} = \frac{(\text{TGF}\beta - \text{Носитель}) - (\text{Соединение} - \text{Носитель})}{\text{TGF}\beta - \text{Носитель}} \times 100\%$$

Данные об активности:

[00439] Клеточный анализ репортерного гена HEK-Blue TGFβ:

Пример	IC ₅₀ репортера HEK-Blue TGFβ (мкМ)	Пример	IC ₅₀ репортера HEK-Blue TGFβ (мкМ)	Пример	IC ₅₀ репортера HEK-Blue TGFβ (мкМ)
1	0,18	2	0,23	3	>10
4	0,20	5	0,15	6	0,16
7	0,17	8	0,59	9	>10
10	0,22	11	3,81	12	0,13
13	1,08	14	>10	15	1,84
16	0,39	17	0,65	18	0,18
19	0,16	20	0,12	21	0,16
22	0,23	23	>10	24	4,53
25	0,64	26	0,35	27	0,25
28	0,05	29	0,038	30	0,11
31	>10	32	3,71	33	7,31
34A	12,7	34B	>10	35A	>10
35B	>10	36	0,18	37	0,20
38	>10	39	0,26	40	0,22
41	0,10	42	0,14	43	3,81
44	0,12	45	0,42	46	0,52
47	0,31	48	3,03	49	>10
50	0,63	51	0,27	52	0,037
53	2,95	54	6,39	55	0,20
56	0,16	57	0,13	58	0,15
59	0,45	60	0,079	61	0,19
62	2,11	63	0,72	64	2,60
65	0,52	66	0,024	67	2,65
68	0,74	69	>10	70	0,007

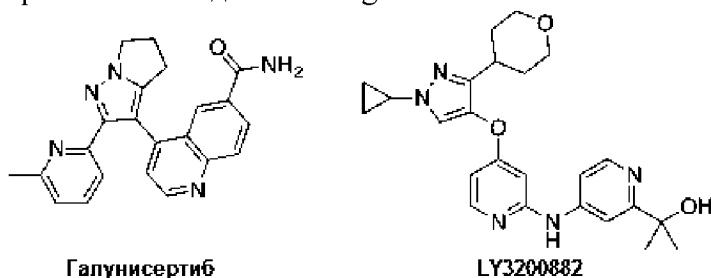
71	0,14	72	0,18	73	0,14
74	0,23	75	8,12	76	>10
77	0,080	78	0,11	79	0,18
80	0,11	81	0,031	82	0,018
83	0,035	84	0,055	85	0,044
86	0,24	87	0,094	88	0,039
89	0,027	90	0,024	91	0,018
92	0,080	93	0,12	94	0,064
95	0,29	96	0,19	97	0,20
98	0,051	99	0,023	100	2,59
101	3,31	102	2,71	103	>10
104	0,022	105	0,13	106	0,12
107	0,18	108	0,90	109	0,051
110	0,030	111	6,20	112	1,67
113	0,51	114	2,54	115	1,10
116	1,02	117	>10	118	0,31
119	0,013	120	0,050	121	0,078
122	0,029	123	0,18	124	0,19
125	0,066	126	0,20	127	0,012
128	0,022	129	0,029	130	>10
131	1,73	132	>10	133	0,028
134	0,078	135	0,043	136	0,10
137	0,071	138	0,049	139	0,042
140	0,035	141	0,012	142	0,007
143	0,13	144	0,075	145	0,033
146	0,021	147	0,025	148	0,034
149	0,021	150	0,027	151	0,030
152	0,020	153	0,070	154	0,016
155	0,030	156	0,023	157	0,027
158	0,037	159	0,14	160	0,21
161	0,18	162	0,12	163	3,60
164	1,11	165	0,25	166	0,48
167	0,62	168	0,21	169	0,007
170	0,014	171	0,016	172	0,12

173	0,026	174	0,057	175	0,044
176	0,15	177	0,15	178	0,21
179	0,17	180	0,079	181	0,21
182	0,64	183	0,24	184	0,33
185	0,039	186	0,051	187	0,027
188	0,073	189	0,024	190	0,006
191	3,69	192	0,065	193	>10
194	4,14	195	2,23	196	0,27
197	0,035	198	0,11	199	0,060
200	0,086	201	0,089	202	0,12

[00440] Сравнивали соотношение $AUC_{\text{печени}}/AUC_{\text{сердца}}$ выбранных примеров с клиническими соединениями галунисертибом и LY3200882. Воздействие на ткани измеряли на мыши Balb/c с введением РО в дозе 10 мг/кг. Необходимо отметить, что сердечную токсичность идентифицировали как наиболее важную в случае LY3200882 и как лимитирующий фактор в случае галунисертиба. См. Stauber, et al., J. Clin. Pract., **2014**, 4(3), 196.

Общий протокол РК:

[00441] Мышей Balb/c перед лечением держали натощак в течение ночи со свободным доступом к питьевой воде. Соединения составляли в 0,5% СМС/0,5% Tween 80 с 1 экв. NaOH или без него и вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг. Ткани печени и сердца мышей собирали в моменты времени 0,5, 1, 3, 5, 7, 24 ч. (2 мыши на временную точку) после введения дозы, сначала умерщвляя животное посредством ингаляции CO₂. После промывки ледяным физиологическим раствором и удаления избытка воды на их поверхности ткани печени и сердца взвешивали и гомогенизировали в объеме 1:5 (масс./об.) воды с 20% метанолом. Перед анализом образцы тканей хранили при -40 - -20°C. Концентрации соединений в печени и сердце определяли общепринятым способом жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS). Данные концентрация в ткани-время обрабатывали посредством линейного регрессионного анализа. Все фармакокинетические параметры вычисляли с использованием некомпартментной модели Pharsight Phoenix 8.0.



Пример	$AUC_{\text{печени}}/AUC_{\text{сердца}}$
--------	---

Галунисертиб	2,9
LY3200882	1,3
1	13,2
12	60,9
16	142
44	29,9
52	70,6
70	67,7
74	266
81	124
104	27,8
161	464
175	183

[00442] Как показывают данные, соединения по изобретению гораздо больше склонны к концентрированию в печени, чем в сердечной ткани по сравнению с галунисертибом или LY3200882 и, таким образом, могут лучше обеспечивать благоприятный профиль безопасности и терапевтический индекс, чем известные соединения. В связи с тем, что кардиотоксичность вызывает основное беспокойство при разработке нового лекарственного средства, показано, что соединения по изобретению, проявляющие мощную активность *in vitro* в участке-мишени и значимо лучшие фармакокинетические свойства для обеспечения безопасности, превосходят соединения, известные в этой области.

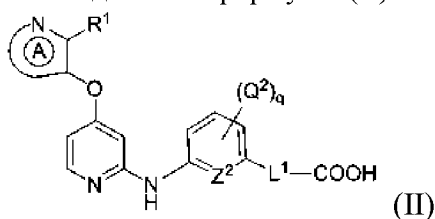
[00443] Приведенное выше подробное описание представлено для того, чтобы помочь специалистам в этой области в практическом осуществлении настоящего изобретения. Однако, настоящее изобретение, описанное и заявленное в настоящем описании, по объему не ограничено конкретными вариантами осуществления, представленными в настоящем описании, т.к. эти варианты осуществления предназначены для иллюстрирования нескольких аспектов изобретения. Любые очевидные альтернативные или дополнительные варианты осуществления предназначены для включения в объем по настоящему изобретению. Фактически, различные модификации изобретения, в дополнение к представленным в настоящем описании, будут очевидны специалистам в этой области из изложенного выше описания и не отклоняются от сущности или объема настоящего изобретения. Такие модификации также предназначены для включения в объем формулы изобретения.

[00444] Все публикации, патенты, патентные заявки и другие источники, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме для всех целей в той же степени, как если каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка или другой источник были конкретно и индивидуально указаны

как включенные в настоящее описание в полном объеме в качестве ссылки для всех целей. Цитирование ссылки в настоящем описании не следует истолковывать как признание ее как предшествующего уровня техники относительно настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II):



где:

кольцо А является 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, необязательно содержащим дополнительный атом азота в качестве члена кольца и необязательно конденсированным с фенильным или пиридиным кольцом, и кольцо А необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, фенила, пиридина, 4-6-членного циклического простого эфира и C₃-C₆-циклоалкила;

R¹ выбран из CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, содержащего N, O или S в качестве члена кольца, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца,

где каждый из указанных C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы, C₃-C₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из Q¹; где

Q¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, CN, -OH, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-галогеналкоксигруппы и C₃-C₆-циклоалкила;

L¹ является бивалентным линкером, выбранным из -C(R⁹)₂-, -(C(R¹⁰)₂)₂₋₄-, -O-(C(R¹⁰)₂)₁₋₃- и -(C(R¹⁰)₂)_m-X-C(R¹⁰)₂)_n-, где

каждый R⁹ независимо представляет собой C₁-C₂-алкил или галоген, или два R⁹ можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из H, F и C₁-C₄-алкила; или две группы R¹⁰ на одном и том же атоме углерода можно учитывать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, получая 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членный циклический простой эфир;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2; и

X является пиразолильным, триазолильным или тетразолильным кольцом;

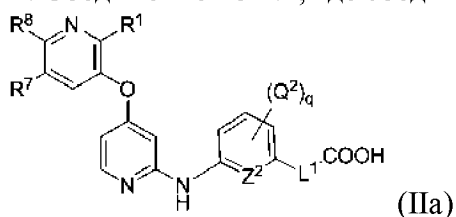
Z² выбран из CH, CQ² и N;

q представляет собой 0 или 1; и

Q² выбран из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкоксигруппы и C₁-C₄-галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу (IIa):

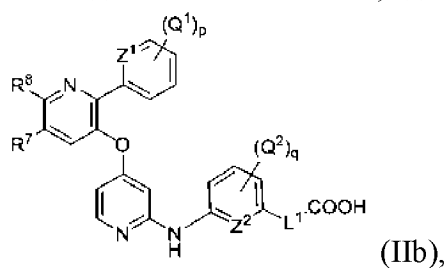


где:

R^7 и R^8 независимо выбраны из H, галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы, фенила и пиридинила; или R^7 и R^8 можно учитывать вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, получая фенильное кольцо, конденсированное с пиридиновым кольцом, к которому присоединены R^7 и R^8 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где соединение имеет формулу (IIb):



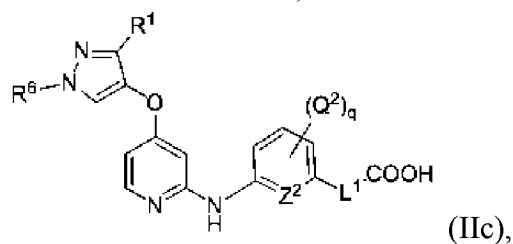
где Z^1 выбран из CH и N;

p представляет собой 0, 1 или 2; и

каждый Q^1 независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкоксигруппы и C_1 - C_4 -галогеналкоксигруппы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу (IIc):



где R^6 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1 или 2 или 4, где L^1 представляет собой $C(Me)_2$, $-OCH_2-[C]$, $-CH_2CH_2-$, $-C(Me)_2CH_2-[C]$, $-CH_2C(Me)_2-[C]$ или $-CF_2CH_2-[C]$, где [C] указывает на то, какой конец L присоединен к карбоновой кислоте в формуле (II), или (IIa), или (IIb);

или его фармацевтически приемлемая соль.

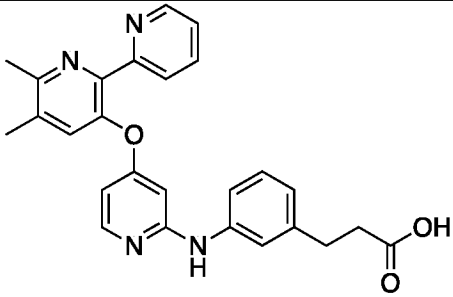
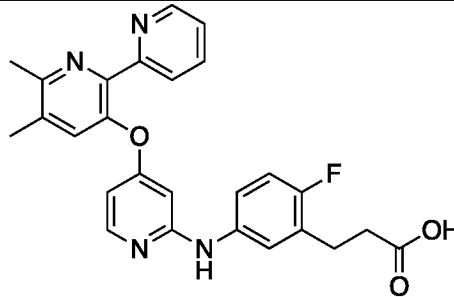
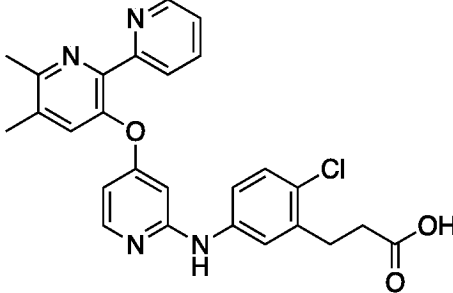
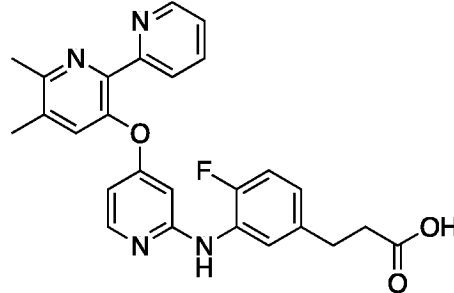
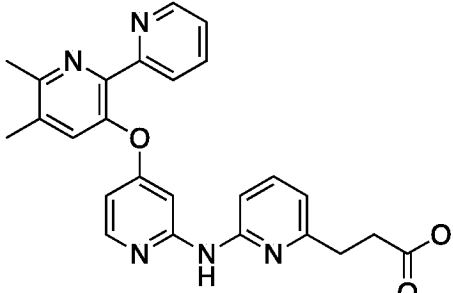
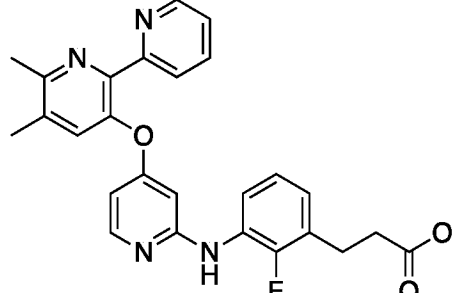
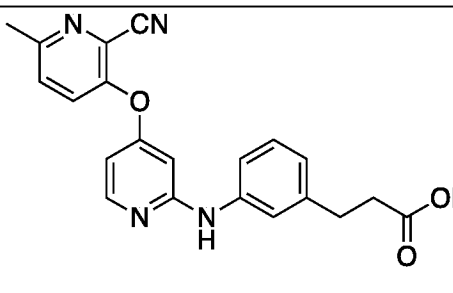
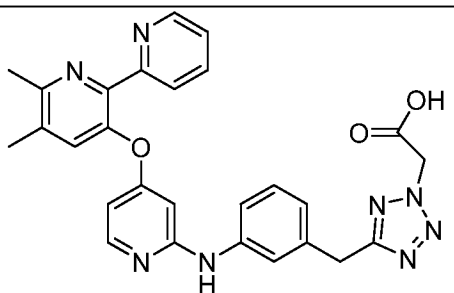
6. Соединение по любому из пп.1, 2 и 5, где L^1 представляет собой $-(CR^{10}_2)_m-X-(CR^{10}_2)_n-$, где m представляет собой 1, и n представляет собой 1; или его фармацевтически приемлемая соль.

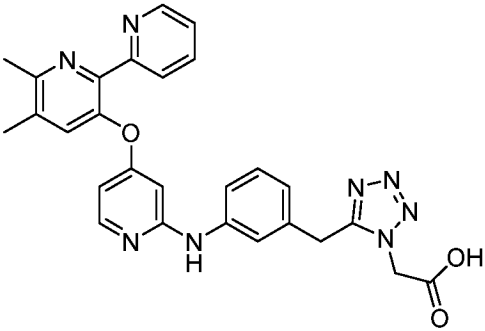
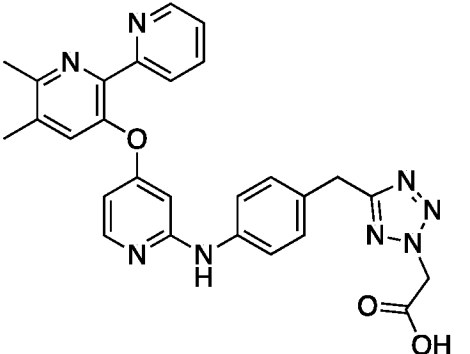
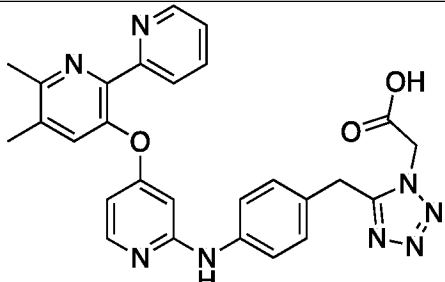
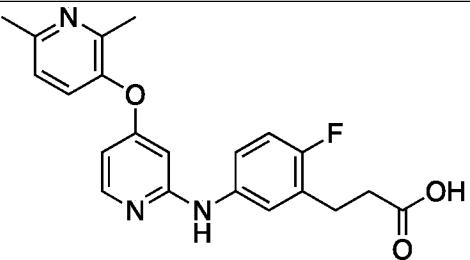
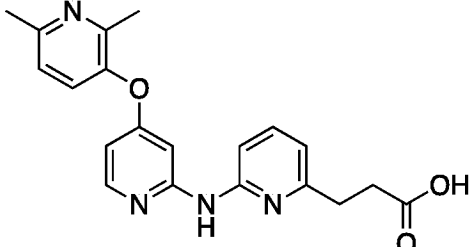
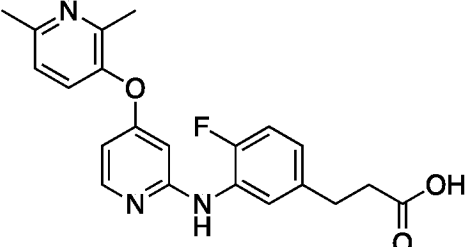
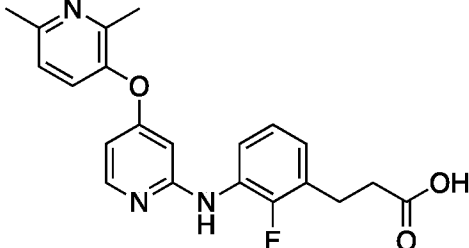
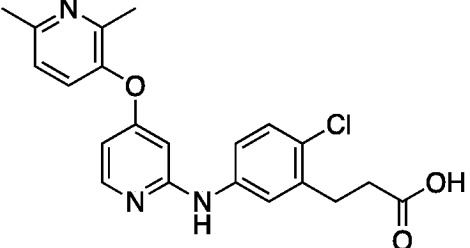
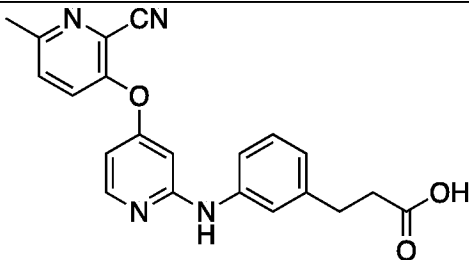
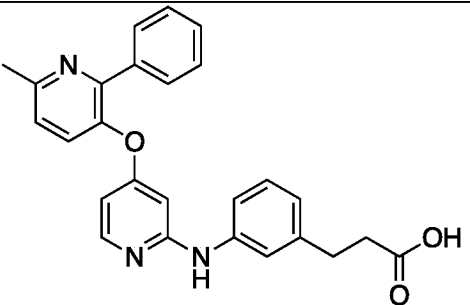
7. Соединение по п. 2, где каждый R^7 и R^8 независимо выбран из H, Me и Et; или его фармацевтически приемлемая соль.

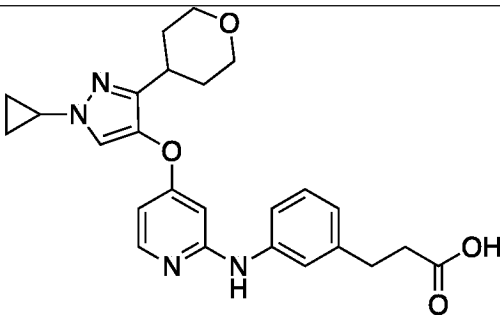
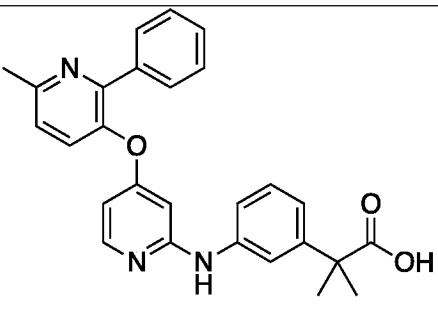
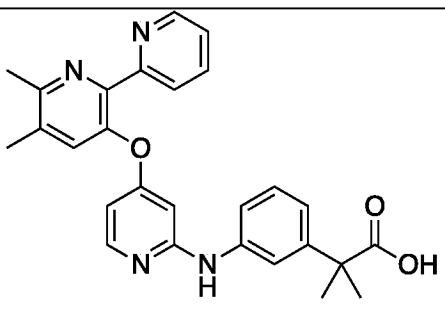
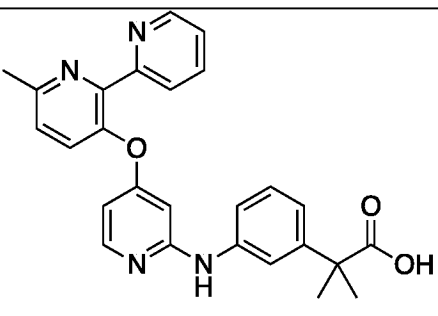
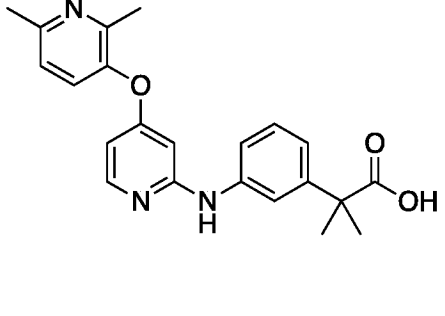
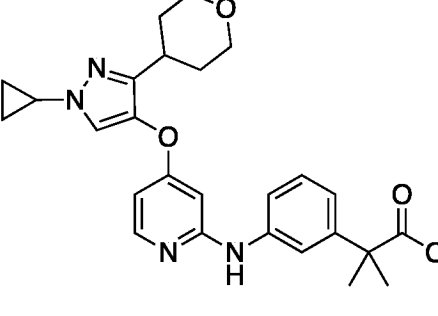
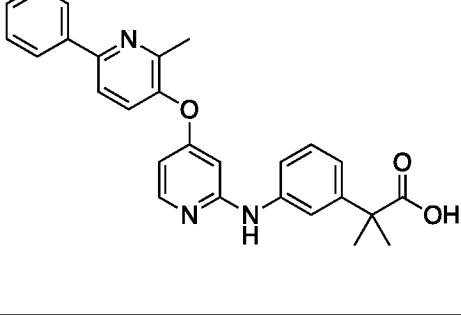
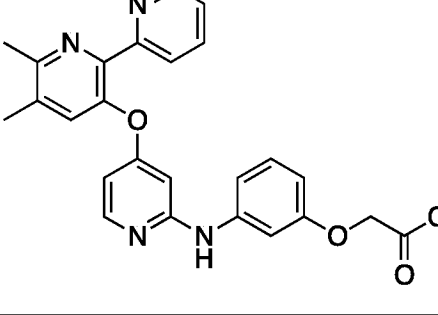
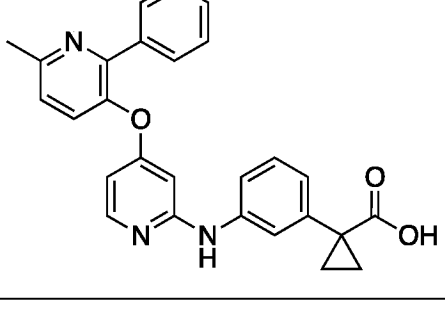
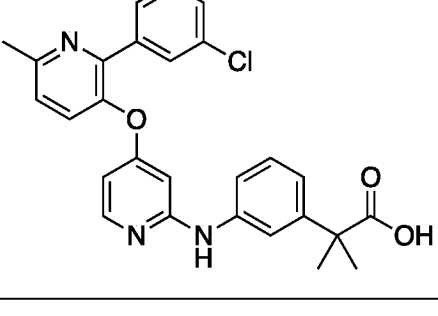
8. Соединение по п.1 или 2, где Z^2 представляет собой CH или N; или его фармацевтически приемлемая соль.

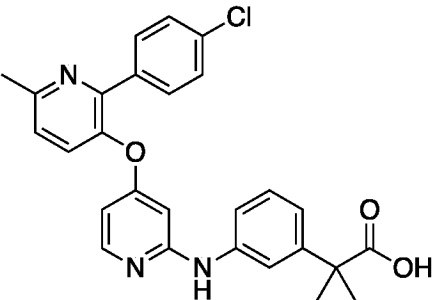
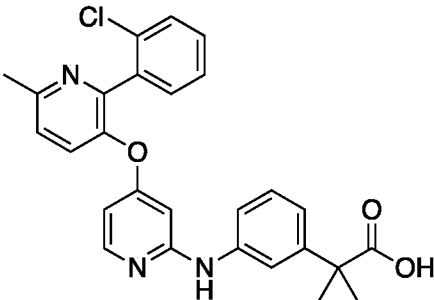
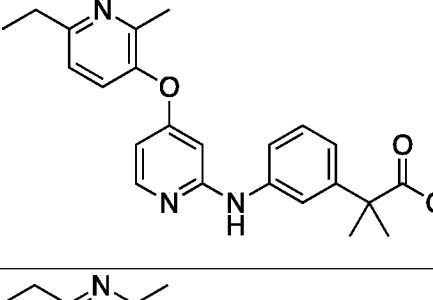
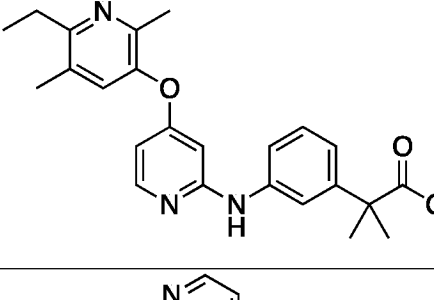
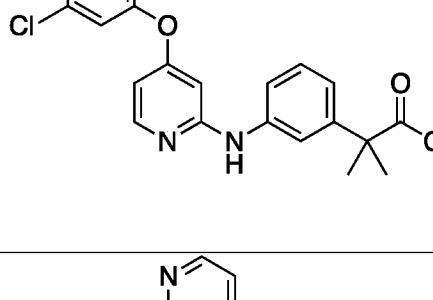
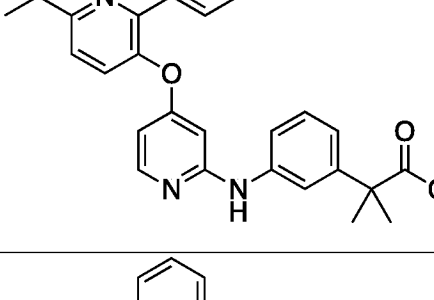
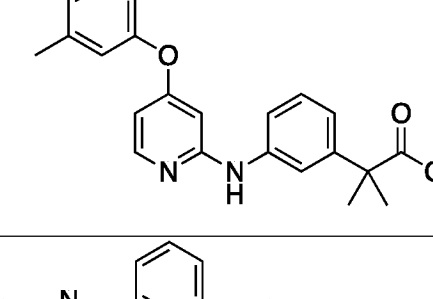
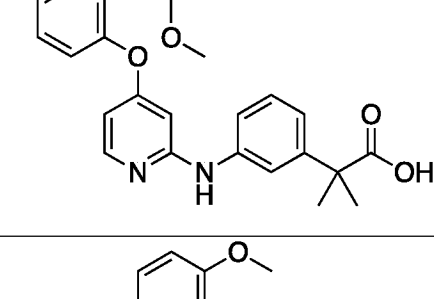
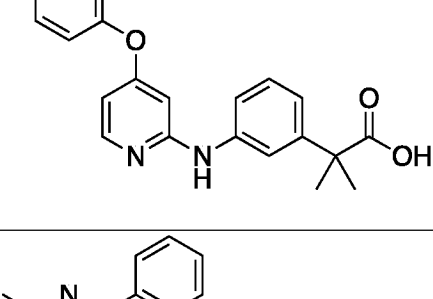
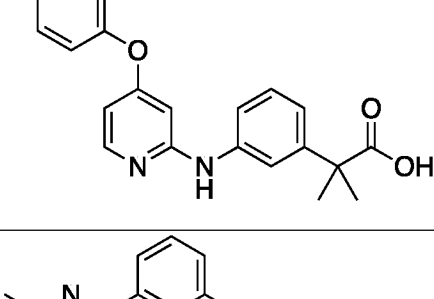
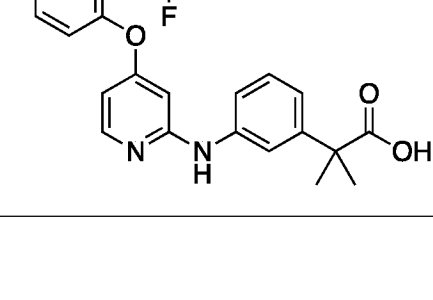
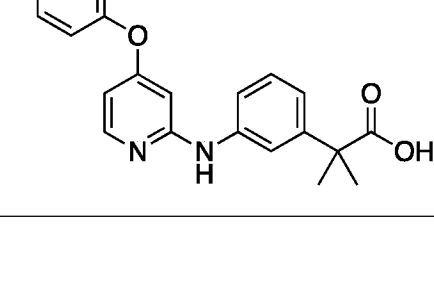
9. Соединение по п.8, где Z^2 представляет собой CH, R^1 представляет собой Me, и L^1 представляет собой $-C(Me)_2-$, или его фармацевтически приемлемая соль.

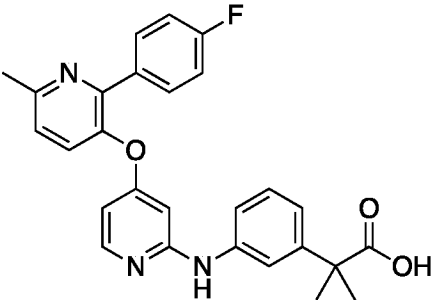
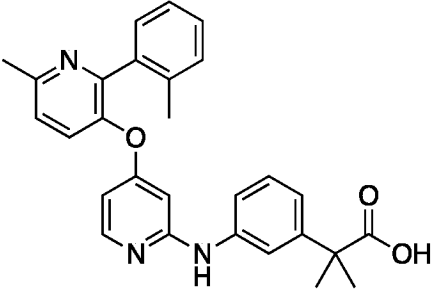
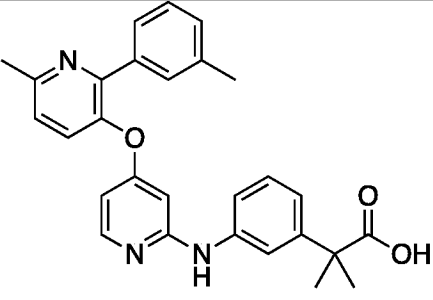
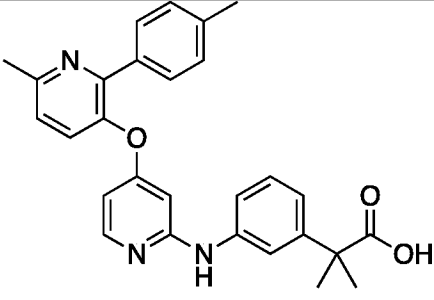
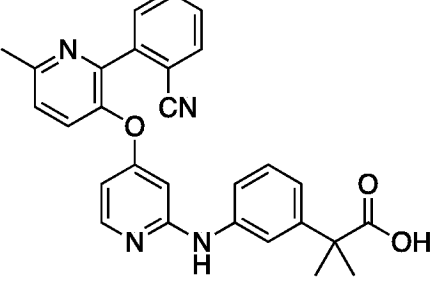
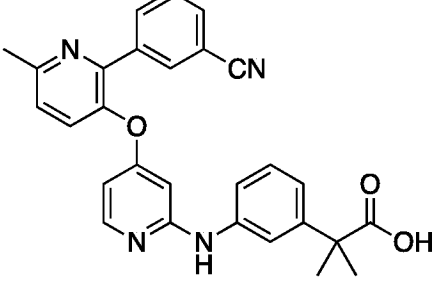
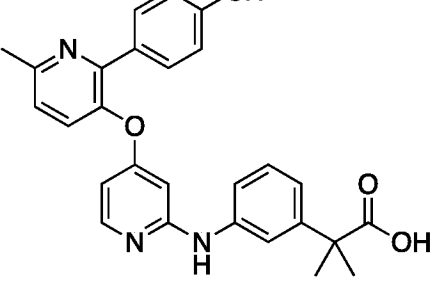
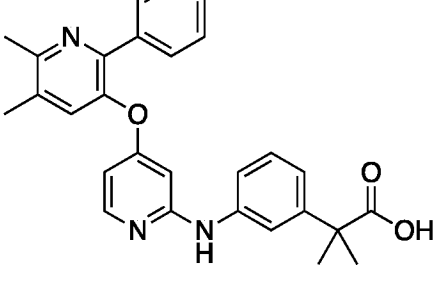
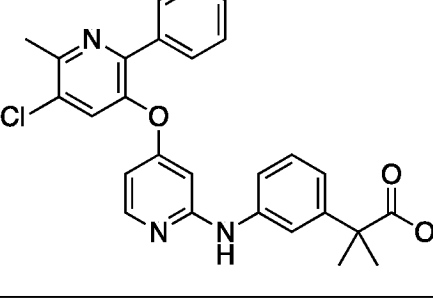
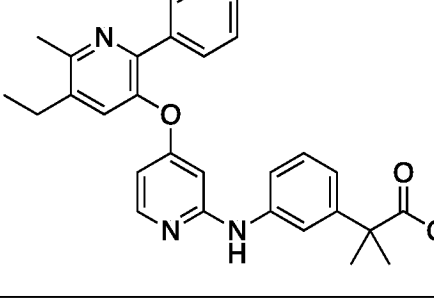
10. Соединение по п.1, выбранное из следующих примеров:

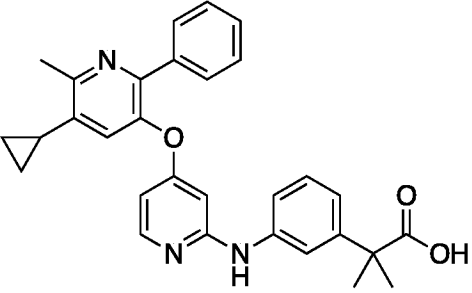
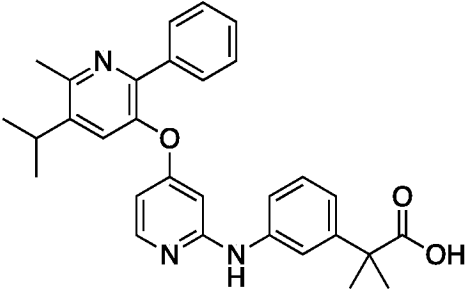
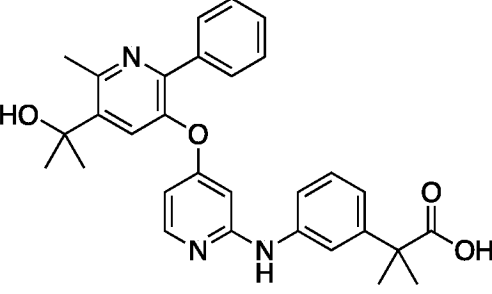
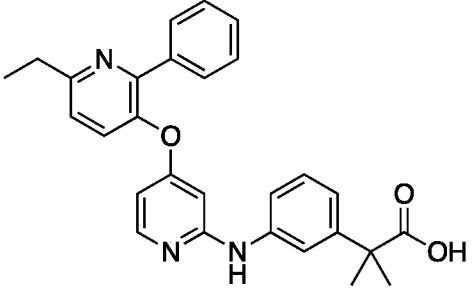
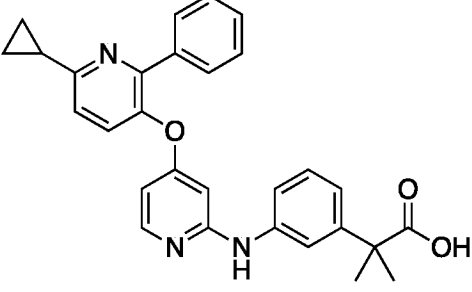
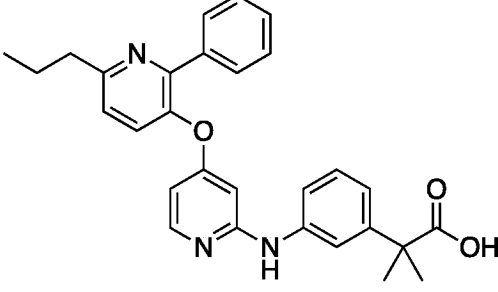
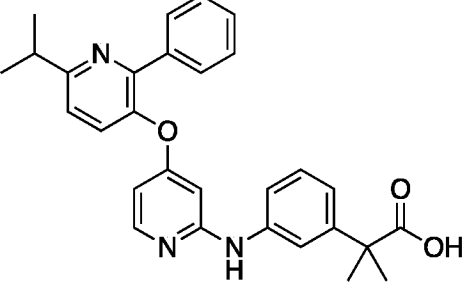
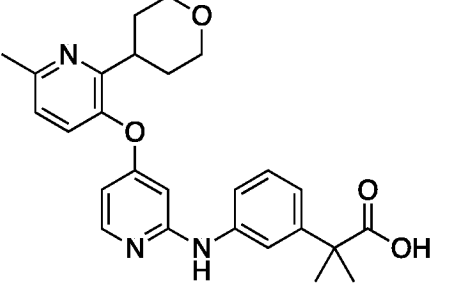
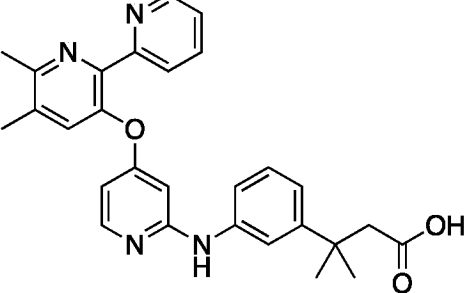
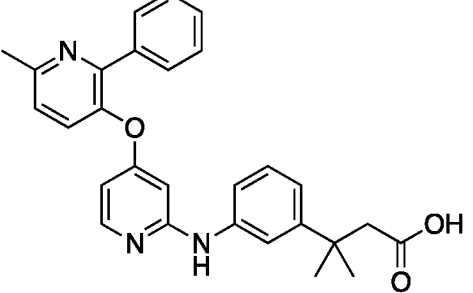
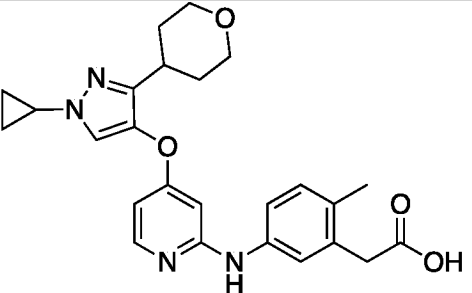
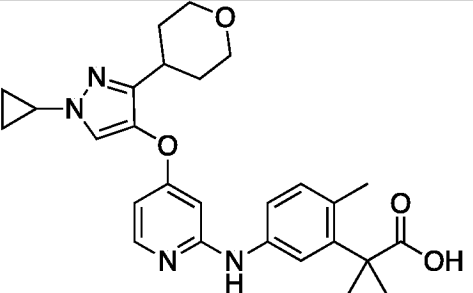
1		4	
5		6	
7		10	
11		34A	

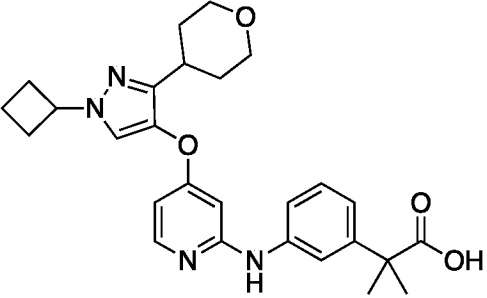
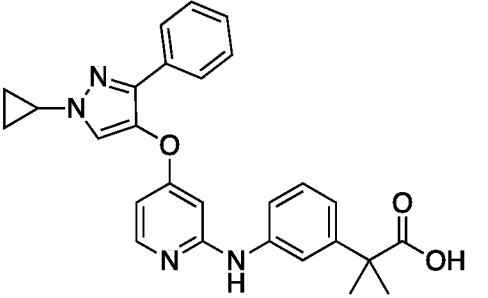
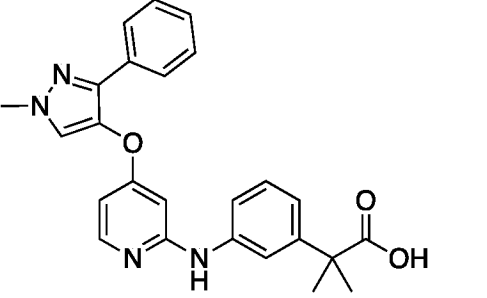
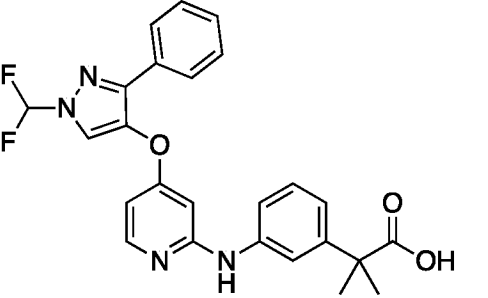
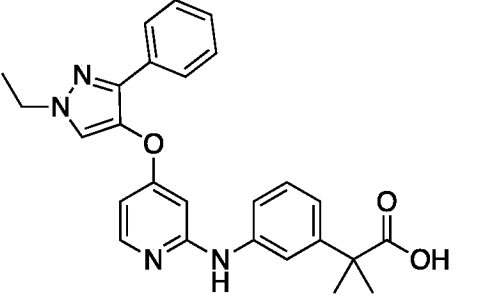
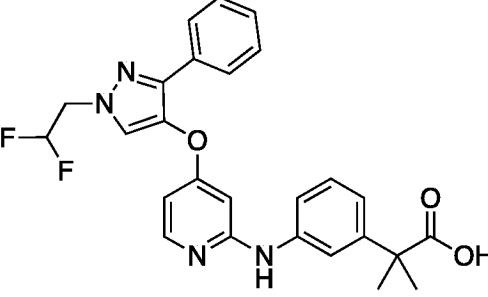
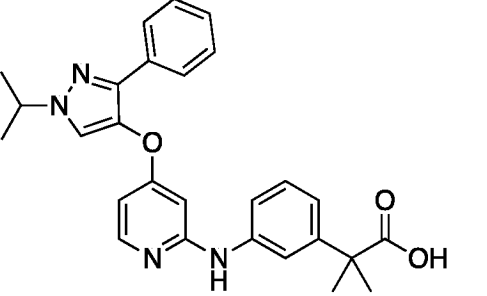
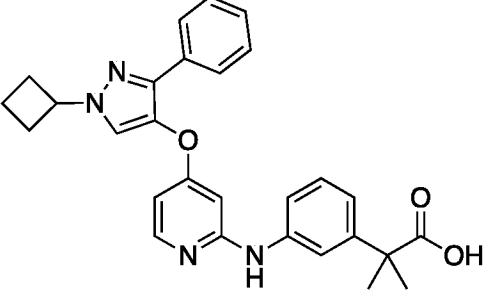
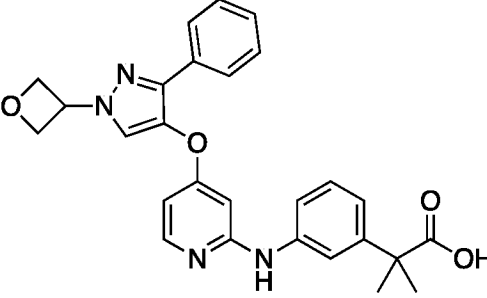
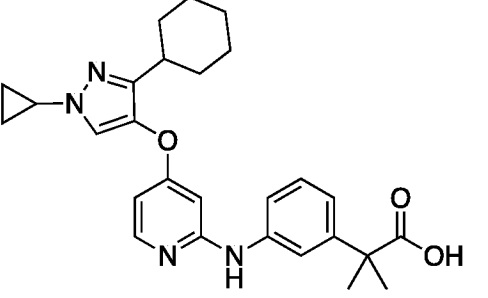
34B		35A	
35B		36	
37		39	
40		41	
43		66	

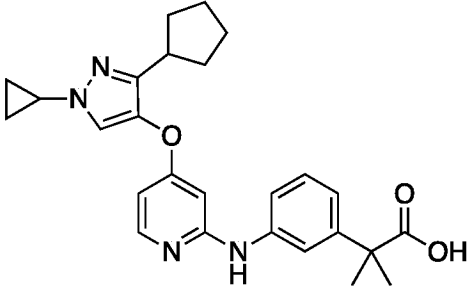
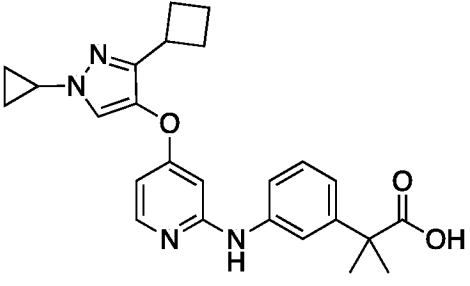
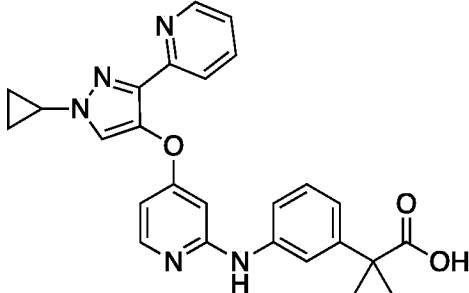
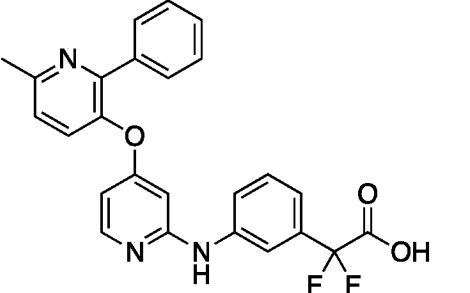
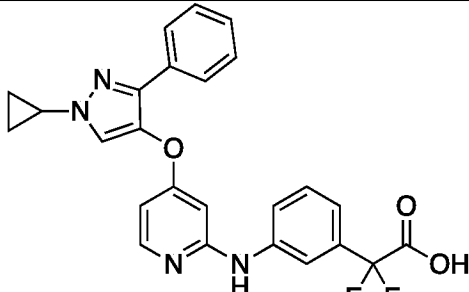
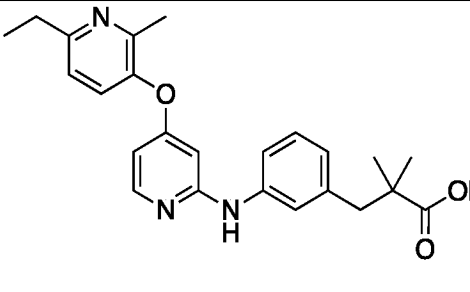
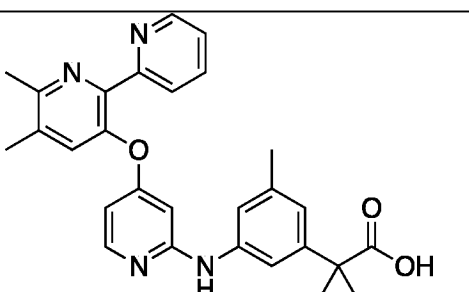
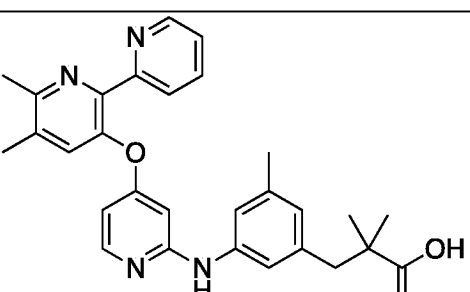
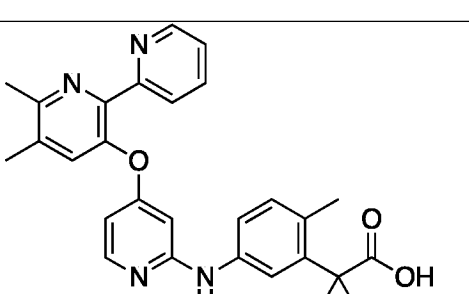
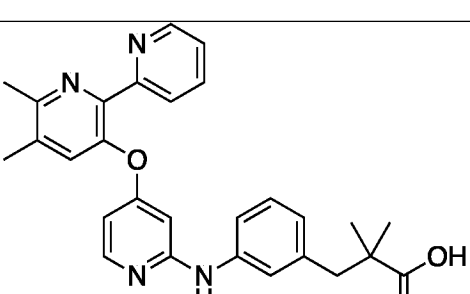
68		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

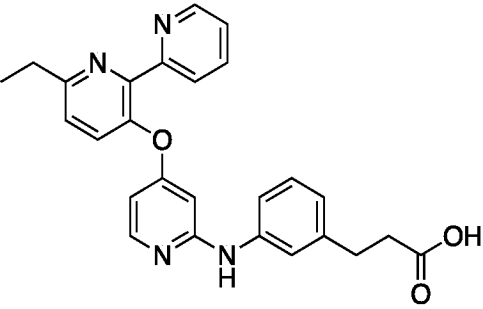
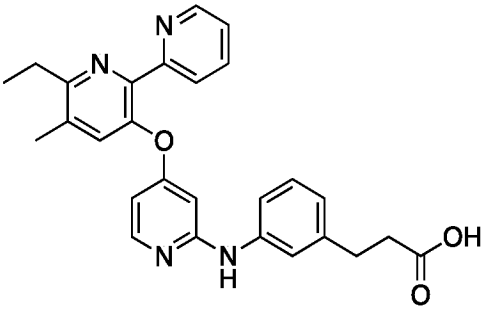
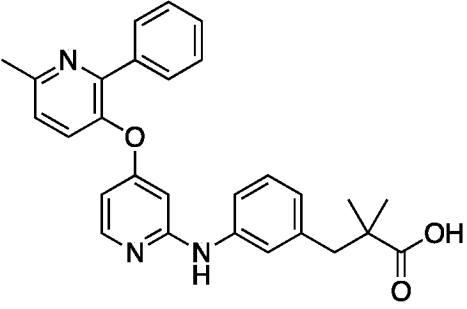
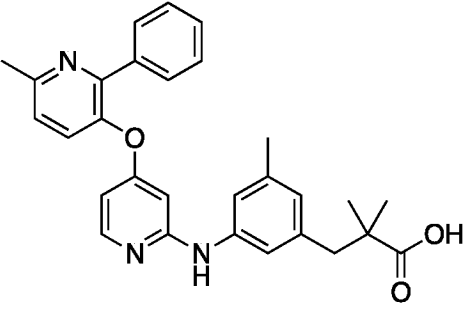
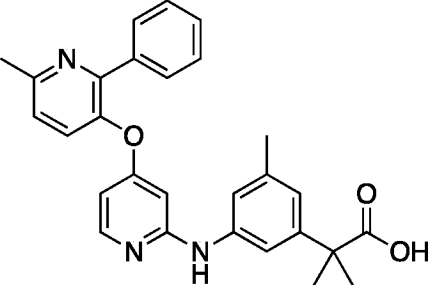
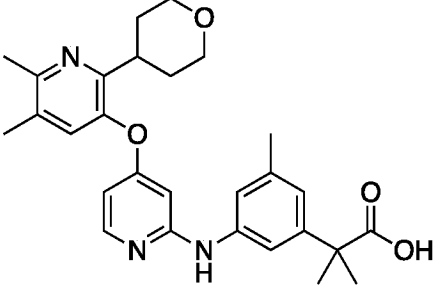
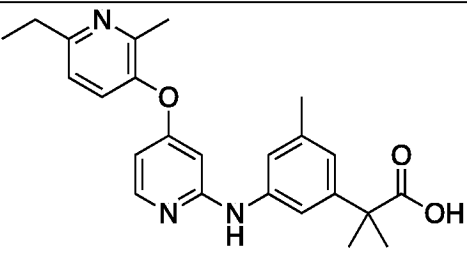
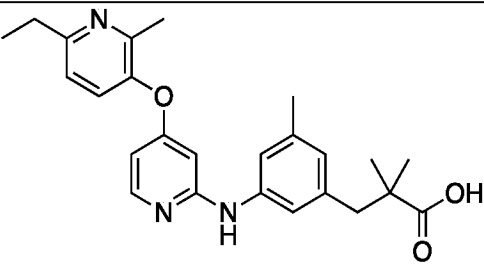
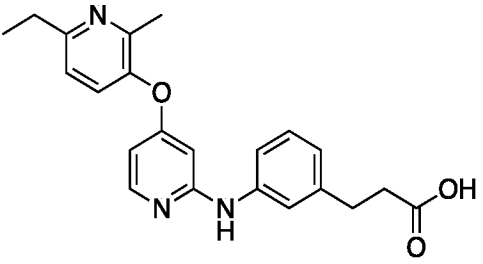
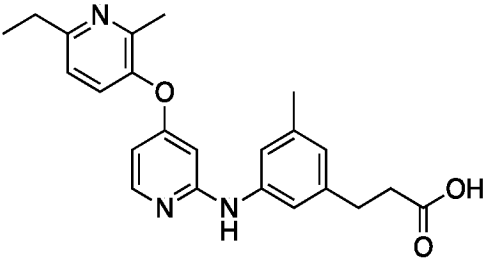
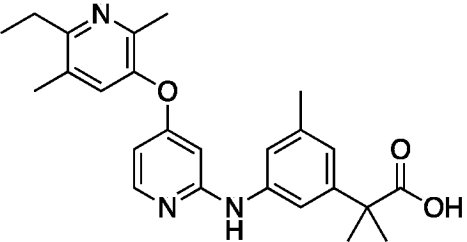
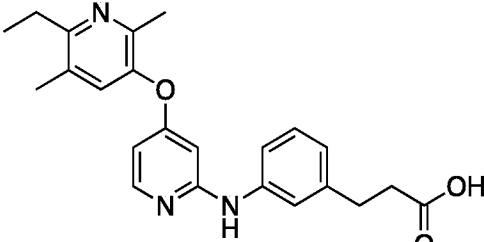
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

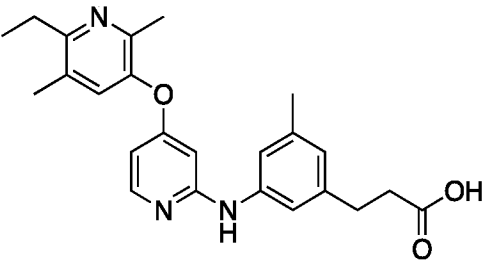
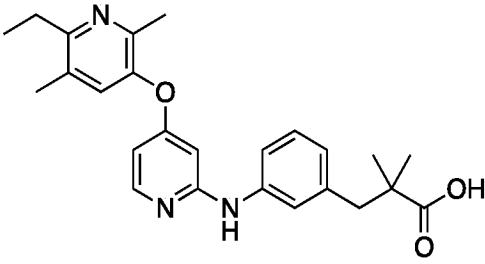
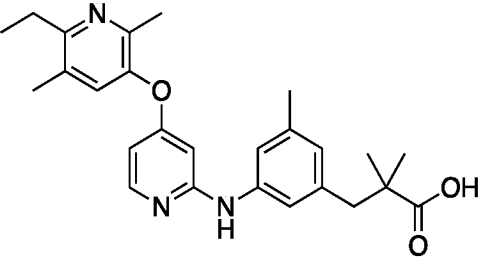
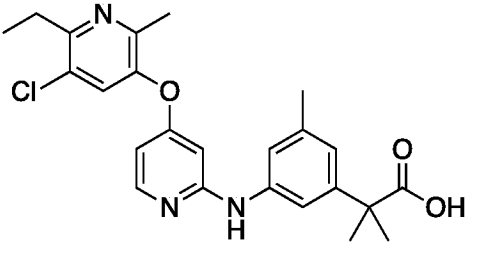
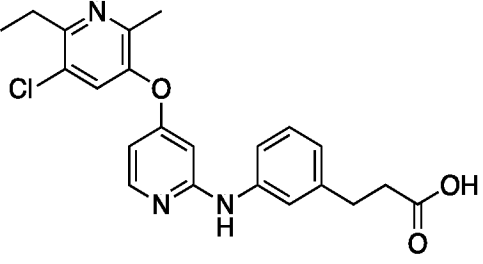
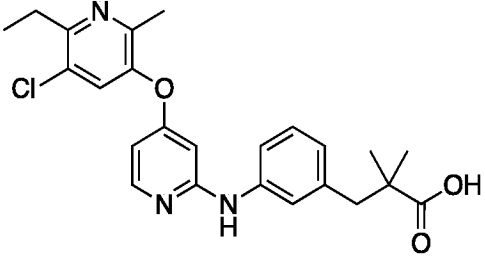
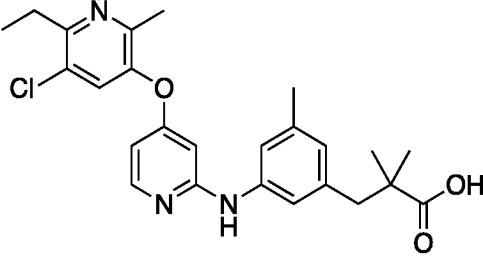
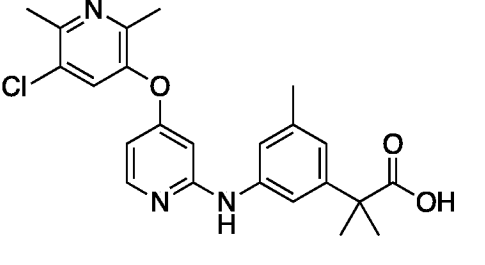
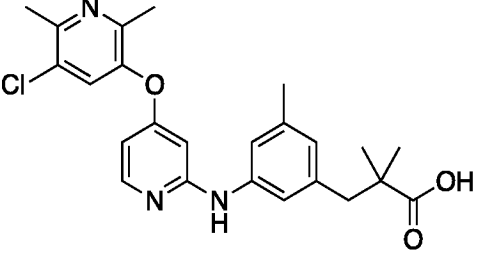
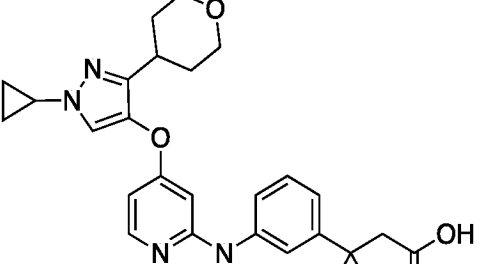
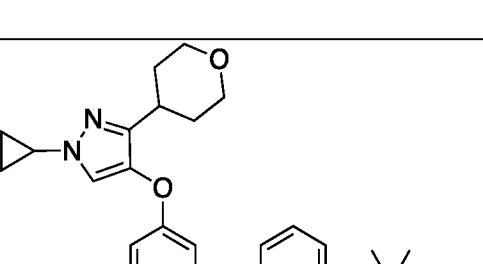
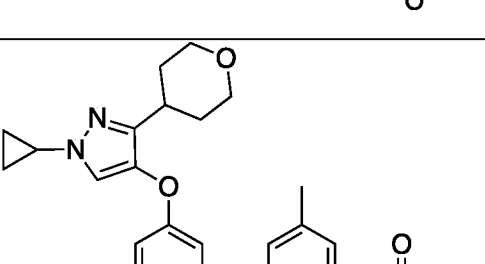
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

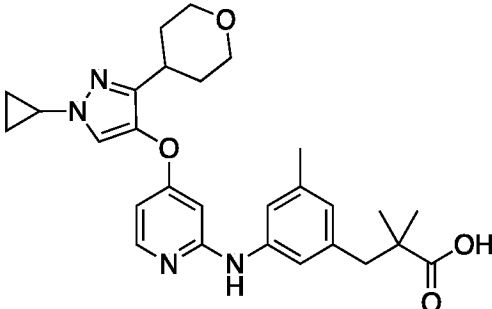
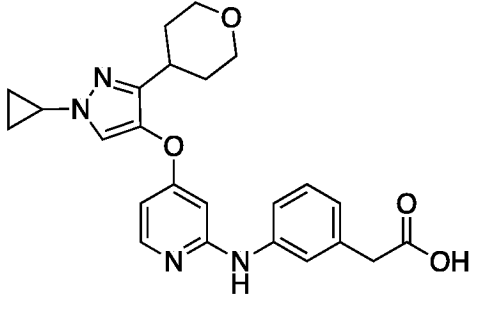
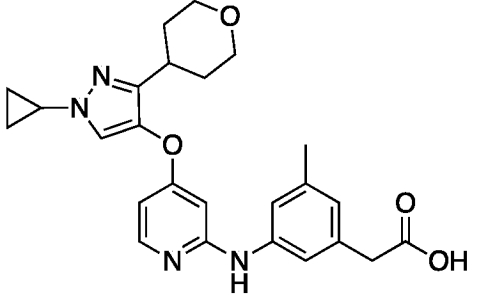
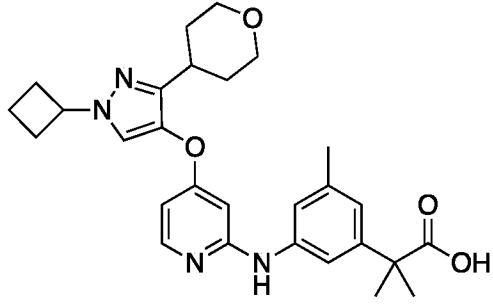
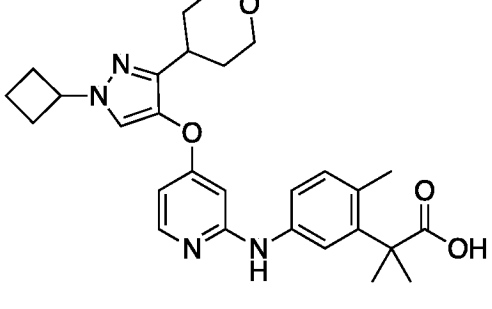
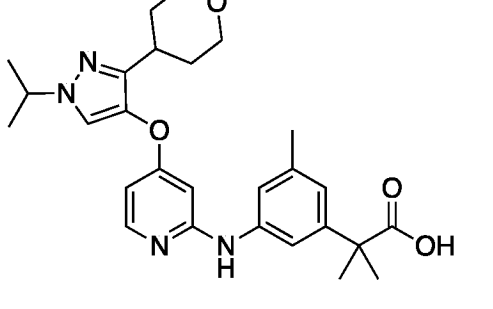
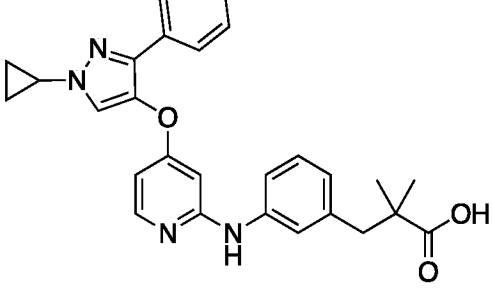
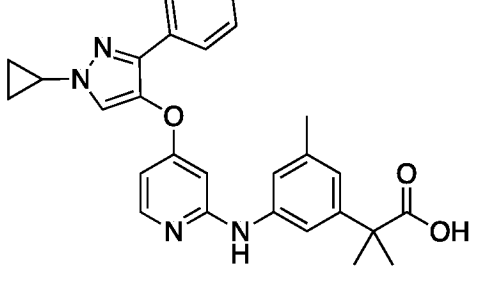
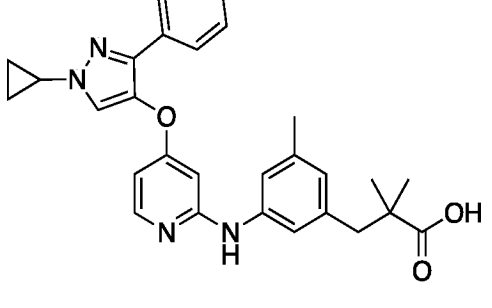
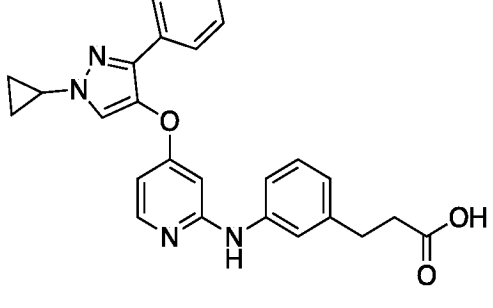
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
115		116	

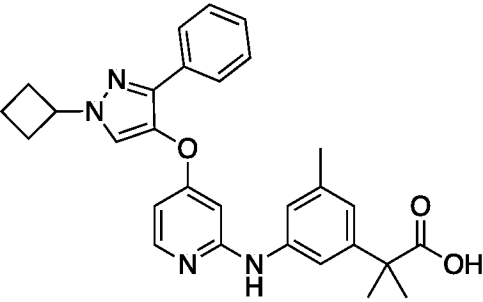
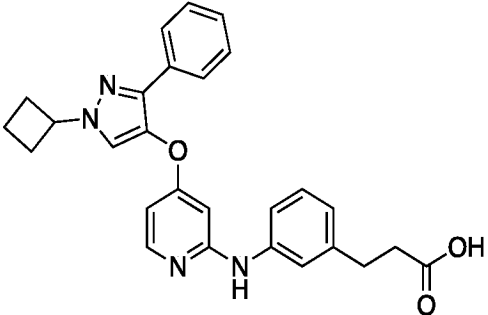
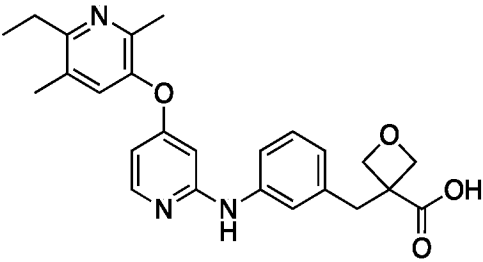
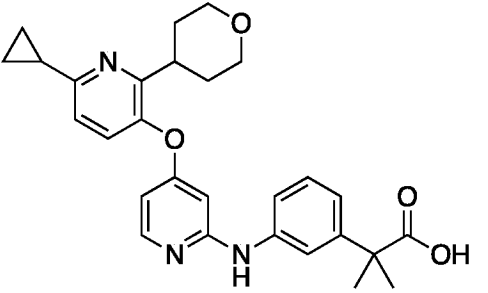
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	

128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	

138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	

162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	

172		173	
174		217	

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Применение соединения по любому из пп.1-10 в терапии.

12. Фармацевтическая комбинация, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 и дополнительное терапевтическое средство.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10, смешанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

14. Применение соединения по любому из пп.1-10 или фармацевтической композиции по п.13 для лечения злокачественного новообразования или фиброза.

15. Применение по п.14 для лечения рака толстого кишечника, печеночноклеточной карциномы (НСС), рака почки, рака печени, рака желудка или фиброза печени или почек.

По доверенности

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 5049-2000140	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/066993	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17 December 2019 (17-12-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 27 December 2018 (27-12-2018)
Applicant NEXYS THERAPEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6 *bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

(PYRIDIN-2-YL)AMINE DERIVATIVES AS TGF-BETA R1 (ALK5) INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/066993

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/066993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D401/12 C07D405/14 C07D213/74 A61K31/444
A61K31/4439 A61K31/4155 A61K31/41 A61P35/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/057278 A1 (LILLY CO ELI [US]) 14 April 2016 (2016-04-14) cited in the application page 1, line 4 page 26; example 4 page 38; example 63 page 50, line 22 - page 52, line 27 claims 1, 9, 12	1-38
A	WO 2009/022171 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]) 19 February 2009 (2009-02-19) cited in the application page 156; example 203 page 158; example 213 claims 1, 3, 8, 15, 16	1-38



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2020

Date of mailing of the international search report

12/06/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés Suárez, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/066993

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016057278	A1	14-04-2016	AR 102003 A1 25-01-2017
		AU 2015328553 A1 09-03-2017	
		BR 112017005453 A2 12-12-2017	
		CA 2961262 A1 14-04-2016	
		CL 2017000765 A1 15-12-2017	
		CN 106795139 A 31-05-2017	
		CR 20170072 A 12-05-2017	
		DK 3204377 T3 26-11-2018	
		DO P2017000090 A 30-04-2017	
		EC SP17021097 A 28-02-2018	
		EP 3204377 A1 16-08-2017	
		ES 2700376 T3 15-02-2019	
		GT 201700067 A 10-10-2019	
		HR P20181797 T1 28-12-2018	
		JO 3336 B1 13-03-2019	
		JP 6043894 B2 14-12-2016	
		JP 2016535745 A 17-11-2016	
		KR 20170045348 A 26-04-2017	
		LT 3204377 T 27-12-2018	
		MA 41038 B1 31-10-2018	
		MX 367360 B 16-08-2019	
		NZ 729800 A 27-07-2018	
		PE 20170662 A1 26-05-2017	
		PH 12017500635 A1 25-09-2017	
		PL 3204377 T3 28-02-2019	
		PT 3204377 T 19-12-2018	
		SG 11201702481U A 27-04-2017	
		SI 3204377 T1 30-11-2018	
		SV 2017005411 A 21-04-2017	
		TN 2017000046 A1 04-07-2018	
		TR 201816415 T4 21-11-2018	
		TW 201623282 A 01-07-2016	
		UA 118807 C2 11-03-2019	
		US 2016096823 A1 07-04-2016	
		WO 2016057278 A1 14-04-2016	
		ZA 201701175 B 30-01-2019	
WO 2009022171	A1	19-02-2009	AR 067931 A1 28-10-2009
		CL 2008002369 A1 17-07-2009	
		PE 20090601 A1 12-06-2009	
		TW 200911783 A 16-03-2009	
		US 2009048269 A1 19-02-2009	
		UY 31281 A1 31-03-2009	
		WO 2009022171 A1 19-02-2009	

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12(completely); 30, 34-38(partially)

compounds of formula (II)

2. claims: 13-29, 31-33(completely); 30, 34-38(partially)

compounds of formula (I)
