

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390579 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.11.03(22) Дата подачи заявки  
2021.09.17

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/47 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)

## (54) ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 202010998486.8; 202111071969.4

(32) 2020.09.21; 2021.09.14

(33) CN

(86) PCT/CN2021/119057

(87) WO 2022/057895 2022.03.24

(71) Заявитель:

ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА  
ЛИМИТЕД (CN)

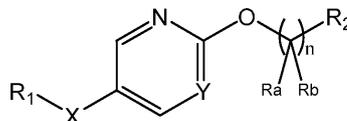
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены гетероароматические соединения и их применения. В частности, предложены гетероароматические соединения формулы (I), фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, способы получения таких соединений и их применения, при этом указанные переменные являются такими, как определено в настоящем описании.



A1

202390579

202390579

A1

## ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### Область техники

Настоящее изобретение относится к гетероароматическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, способам получения таких соединений и их применениям.

### Уровень техники

Представители семейства тирозинкиназных рецепторов III типа включают CSF-1R, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FLT3 и c-KIT. Все представители указанного семейства состоят из внеклеточного иммуноглобулиноподобного домена, трансмембранного домена, юкстамембранного домена и протеинкиназного домена, при этом киназный домен является высококонсервативным (Nat Rev Cancer. 2012, 12(11):753-66). Опосредованный ими сигнал фосфорилирования участвует в многочисленных биологических функциях клеток и играет важную роль в возникновении заболеваний. В частности, имеются сообщения, указывающие на то, что мутации в киназном домене PDGFR $\alpha$  и c-KIT могут приводить к гастроинтестинальным опухолям (J Pathol. 2011, 223(2): 251-261). Кроме того, обнаружено, что тандемная дупликация FLT-3 (FLT3-ITD) является ключевым патогенным фактором примерно у 20% пациентов с острым лимфобластным лейкозом (Biomark Insights. 2015, 10 (Suppl 3):1-14).

CSF-1R, то есть рецептор CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), кодируется онкогеном c-fms. Ген c-fms человека расположен в позиции 5q33.3 хромосомы 5, ниже по направлению считывания (downstream) от гена рецептора тромбоцитарного фактора роста  $\beta$ -типа (PDGF\_R $\beta$ ), и указанные два гена соединены «конец в конец». CSF-1R человека представляет собой одноцепочечную трансмембранную рецепторную тирозинкиназу, трансмембранный гликопротеин, состоящий из 972 аминокислот, с молекулярной массой 150 кДа. Он состоит из экстрамембранной области с 512 аминокислотами, трансмембранной области с 25 аминокислотами и внутриклеточной цитоплазматической области с 435 аминокислотами. Внеклеточная область содержит 5 дисульфидных связей и 11 возможных сайтов гликозилирования, а внутриклеточная область содержит мотив

Gly-X-Gly-X-X-Gly. Лизин в положении 616 представляет собой сайт связывания АТФ, фланкированный областью вставки киназы с 72 аминокислотами.

Предполагается, что она выполняет функцию распознавания специфических субстратов (Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014, 6(6)).

5 CSF-1, также называемый M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), кодируется геном CSF-1. CSF-1 оказывает свой биологический эффект посредством связывания с единственным его рецептором клеточной поверхности CSF-1R. После связывания с CSF-1 CSF-1R претерпевает изменения своей конформации и образует димер или полимер. После димеризации активируется  
10 тирозинкиназная активность указанного рецептора, и тирозины в положениях 544, 559, 699, 708, 723, 809, 923 и т.д. фосфорилируются и в дальнейшем взаимодействуют с множеством внутриклеточных сигнальных путей, таких как Ras, MAPK, PI3K, JAK и т.д., с получением различных биологических эффектов в клетках (J Cell Biochem. 1988, 38(3):179-87).

15 Микроокружение опухоли является сложной экосистемой и обеспечивает поддержку возникновения, роста и метастазирования опухолей. Макрофаги особенно многочисленны в иммунных клетках, которые мигрируют в очаг опухоли, и существуют на всех стадиях развития опухоли. Исследования показали, что макрофаги, ассоциированные с опухолью (MAO), играют важную роль в  
20 возникновении, росте и метастазировании опухолей. В случае первичных опухолей макрофаги могут стимулировать неоваскуляризацию, способствовать экстравазации, выживанию и непрерывному росту опухолевых клеток, тем самым способствуя метастазированию опухолевых клеток. MAO также оказывает иммуносупрессивный эффект, предотвращая атаку естественных клеток-киллеров  
25 и Т-клеток на опухолевые клетки (Immunity. 2014, 41(1):49-61). CSF-1R экспрессируется в макрофагах, и выживаемость и дифференцировка макрофагов зависит от сигнального пути CSF-1/CSF-1R. Сигнальный путь CSF-1/CSF-1R препятствует прогрессированию опухоли посредством регуляции MAO для снижения инвазивности и пролиферации опухоли, следовательно, сигнальный путь  
30 CSF1/CSF1R является потенциальной мишенью для лечения рака. Сверхэкспрессия CSF-1 или CSF-1R связана со злокачественной инвазивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом. Исследования показали, что применение

ингибиторов CSF-1R может влиять на обмен воспалительными факторами между МАО и клетками глиомы, что значительно уменьшает объем глиобластомы и снижает инвазивность и пролиферацию опухоли (Nat Med. 2013, 19(10):1264-72).

Кроме того, aberrantly высокая экспрессия CSF-1 является основным патогенезом

5 теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (разновидности редкой неметастатической опухоли с гигантоклеточной опухолью и пигментным виллонодулярным синовитом в сухожильном влагалище). Пациенты с теносиновиальной гигантоклеточной опухолью имеют явные клинические преимущества после применения ингибиторов CSF-1R (N Engl J Med. 2015, 10 373(5):428-37).

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

15 Следовательно, разработка ингибиторов CSF-1R также может быть применена для лечения таких заболеваний.

Кроме того, все больше исследований показывают, что воспаление в нервной системе и аномальная активация клеток микроглии головного мозга являются важными патогенными факторами соответствующих нейродегенеративных 20 заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (Neurobiol Aging. 2000, 21:383-421).

Помимо прочего сигнальный путь, опосредованный CSF-1R, играет ведущую роль в активации и пролиферации клеток микроглии в головном мозге. Исследования показали, что экспрессия CSF-1R в образцах ткани, взятых у пациентов с болезнью Альцгеймера, в значительной степени положительно регулируется, что

25 сопровождается аномальной активацией и пролиферацией микроглии (Brain Res., 1994, 639:171-4). Исследования на модельных животных показали, что блокирование передачи сигналов CSF-1R может эффективно ингибировать пролиферацию микроглии, тем самым эффективно ослабляя прогрессирование заболевания на мышинных моделях болезни Альцгеймера (Brain. 2016, 139:891-907).

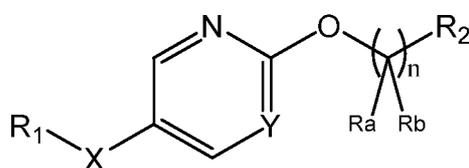
30 В случае моделей других нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, терапевтические эффекты нацеливания на CSF-1R при указанном заболевании были предварительно продемонстрированы в исследовании

для подтверждения концепции (Sci Rep., 2016, 6:25663). В настоящее время ряд кандидатов в ингибиторы CSF-1R проходят клинические испытания при нейродегенеративных заболеваниях.

Необходимы новые ингибиторы CSF-1R для лечения заболеваний, таких как рак, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания или нейродегенеративные заболевания. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение указанных потребностей.

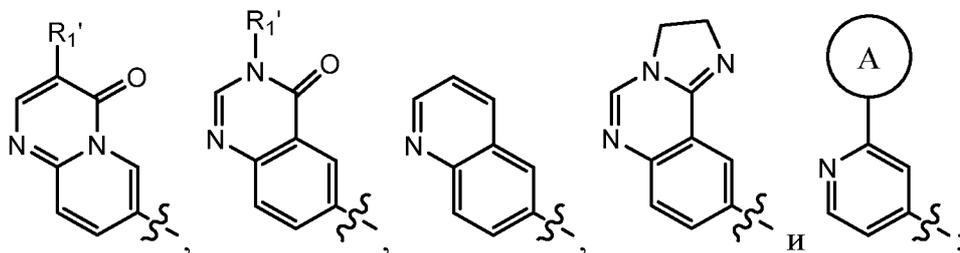
### Краткое описание изобретения

Предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где



R<sub>1</sub> выбран из:



выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила), -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN и -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH;

R<sub>1</sub>' выбран из H, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила), C<sub>3-8</sub> циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; каждый R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо выбран из H, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH и -O(C<sub>1-6</sub> алкила); или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо;

X представляет собой O или CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; каждый R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбран из H, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

Y представляет собой N или CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

каждый R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо выбран из H, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>2</sub> представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила), -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, где каждый C<sub>3-8</sub> циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила), -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN и -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH;

или, когда Y представляет собой CR<sub>3</sub>, и n не составляет 0, R<sub>3</sub> и один из R<sub>a</sub> совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, и атомом (атомами) помимо указанных атомов углерода образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо.

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

Также предложен способ ингибирования активности CSF-1R *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение CSF-1R в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров,

описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Также предложен способ лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

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

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

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

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

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

## Подробное описание изобретения

### 10 Определения

Предполагается, что в контексте настоящей заявки следующие слова, фразы и символы в общем случае имеют значения, приведенные ниже, кроме случаев, когда из контекста, в котором они используются, следует иное.

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

20 Термин «алкил» в контексте настоящего описания относится к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, особенно предпочтительно 1-6 атомов углерода, еще более предпочтительно 1-4 (например, 1-3 или 1-2) атома углерода. Например, « $C_{1-6}$  алкил» относится к алкилу, 25 содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил («Me»), этил («Et»), н-пропил («n-Pr»), изопропил («i-Pr»), н-бутил («n-Bu»), изобутил («i-Bu»), втор-бутил («s-Bu») и трет-бутил («t-Bu»).

30 Термин «алкилен» в контексте настоящего описания относится к прямому или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, особенно предпочтительно 1-6 атомов углерода, еще более предпочтительно 1-4

(например, 1-3 или 1-2) атома углерода. Например, «C<sub>1-6</sub> алкилен» относится к прямому или разветвленному алкилену, содержащему 1-6 атомов углерода, например прямому алкилену -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n представляет собой целое число от 1 до 6, такому как -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- и тому подобное, или

5 разветвленному алкилену, например -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- и тому подобное.

Термин «алкенил» в контексте настоящего описания относится к прямому или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например 1, 2 или 3, углерод-углеродных двойных связей (C=C) и 2-10  
10 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атома углерода. Например, «C<sub>2-6</sub> алкенил» относится к алкенилу, содержащему 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и 2-6 атомов углерода. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, винил, пропенил, аллил и 2-бутенил. Место присоединения алкенила может находиться  
15 при или не при двойных связях.

Термин «алкинил» в контексте настоящего описания относится к прямому или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3, углерод-углеродных тройных связей (C≡C) и 2-10  
20 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атома углерода. Например, «C<sub>2-6</sub> алкинил» относится к алкинилу, содержащему 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 углерод-углеродные тройные связи и 2-6 атомов углерода. Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, этинил, 2-пропинил и 2-бутинил. Место присоединения алкинила может находиться при или не при тройных связях.

25 Термин «галоген» или «гало» в контексте настоящего описания относится к «фтор», «хлор», «бром» и «иод», предпочтительно «фтор», «хлор» и «бром», более предпочтительно «фтор» и «хлор».

Термин «галогеналкил» в контексте настоящего описания относится к алкильному радикалу, определенному в настоящем документе, в котором один или  
30 более, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6, атомов водорода заменены атомами галогена, и когда более одного атома водорода заменены атомами галогена, атомы галогена могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. C<sub>1-6</sub> галогеналкил

относится к алкильному радикалу, содержащему 1-6 атомов углерода, в котором один или более атомов водорода, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов водорода, заменены атомами галогена. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$  и тому подобное.

5 Термин «циклоалкил» в контексте настоящего описания относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, содержащему 3-12 кольцевых атомов углерода (например, 3-8 кольцевых атомов углерода, 5-7 кольцевых атомов углерода, 4-7 кольцевых атомов углерода, 5-6 кольцевых атомов углерода или 3-6 кольцевых атомов углерода); который  
10 может содержать одно или несколько колец, например 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Например, « $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему 3-8 кольцевых атомов углерода. Циклоалкил может содержать конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца циклоалкила могут быть насыщенными или содержать одну или  
15 более, например одну или две, двойных связей (то есть, быть частично ненасыщенными), но не быть полностью сопряженными и не являться арилом, определенным в настоящем документе. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил,  
20 спиро[3.3]гептанил, спиро[2.2]пентанил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и бицикло[3.1.1]гепт-2-ен. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения кольцо циклоалкила является насыщенным.

Термин «гетероциклил» или «гетероцикл» в контексте настоящего описания  
25 относится к: насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим радикалам, содержащим 3-12 кольцевых атомов (например, 3-8 кольцевых атомов, 4-8 кольцевых атомов, 5-7 кольцевых атомов, 4-6 кольцевых атомов, 3-6 кольцевых атомов или 5-6 кольцевых атомов) и содержащим один или более (например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2)  
30 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в кольцах, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Гетероцикл также включает такие циклы, в которых гетероатом N или S необязательно окислен до

различных степеней окисления. Место присоединения гетероциклила может находиться при гетероатоме N или углероде. Например, «3-12-членный гетероциклил» или «3-12-членный гетероцикл» относится к гетероциклилу, содержащему 3-12 кольцевых атомов и содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; «4-8-членный гетероциклил» или «4-8-членный гетероцикл» относится к гетероциклилу, содержащему 4-8 кольцевых атомов и содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S. Гетероцикл или гетероциклил может содержать конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца гетероцикла или гетероциклила могут быть насыщенными или содержать одну или более, например одну или две, двойных связей (то есть, быть частично ненасыщенными), но не быть полностью сопряженными и не являться гетероарилом, определенным в настоящем документе. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения кольца гетероцикла или гетероциклила являются насыщенными. Примеры гетероциклила включают, но не ограничиваются ими: оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, пирролидил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксоланил, диоксанил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидил, пиперазинил, пиразолидинил, дигидрооксадиазолил и оксаспиро[3.3]гептанил.

Термин «арил» или «ароматическое кольцо» в контексте настоящего описания относится к карбоциклическому углеводородному радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода, состоящему из одного кольца или нескольких конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Примеры арила включают, но не ограничиваются ими: фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инденил, инданил, азуленил, предпочтительно фенил и нафтил, наиболее предпочтительно фенил.

Термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо» в контексте настоящего описания относится к: ароматическому гидрокарбилу (то есть, 5-14-членному гетероарилу, 5-12-членному гетероарилу, 5-10-членному гетероарилу, 5-6-членному гетероарилу или 6-членному гетероарилу), содержащему 5-14 кольцевых атомов (например, 5-12 кольцевых атомов, 5-10 кольцевых атомов, 5-6 кольцевых атомов или 6 кольцевых атомов) и содержащему один или более (например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3, более предпочтительно 1 или

2) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в кольцах, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода; который может содержать одно или несколько колец, например 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Например, гетероарил включает:

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

бициклический ароматический гидрокарбил, содержащий 8-12 кольцевых атомов (предпочтительно 9 или 10 кольцевых атомов), и при этом по меньшей мере одно из колец содержит один или более, например 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S  
15 (предпочтительно N), при этом остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Например, бициклический гетероарил включает 5-6-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным циклоалкильным кольцом.

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

Гетероарил также включает такие случаи, когда кольцевой атом N находится в форме N-оксида, например пиридин-N-оксид.

Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими: 5-6-членный  
25 гетероарил, такой как пиридил, пиридил-N-оксид, пиазинил, пиримидил, триазинил (такой как 1,3,5-триазинил), пиазолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (такой как 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, тетразолил, триазолил (такой как 1,2,3-триазолил и 1,2,4-триазолил), тиенил, фуранил, пиранил, пирролил  
30 и пиридазинил; и бициклический гетероарил, такой как бензодиоксолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, имидазопиридил (такой как имидазо[1,2-a]пиридил), имидазопиридазинил (такой

как имидазо[1,2-b]пиридазинил), пирролопиридил (такой как 1Н-пирроло[2,3-b]пиридил), пирролопиримидил (такой как пирроло[3,4-d]пиримидил), пиразолопиридил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридил), пиразолопиримидил (такой как пиразоло[1,5-a]пиримидил), триазолопиридил (такой как [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридил и [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридил), триазолопиридазинил (такой как [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил), тетразолопиридил (такой как тетразоло[1,5-a]пиридил), бензофуранил, бензоимидазолинил, индолил, индазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил.

10 Термин «гидроксил» в контексте настоящего описания относится к группе -ОН.

Термин «оксо» в контексте настоящего описания относится к группе =О.

Термин «циано» в контексте настоящего описания относится к группе -CN.

15 Термин «необязательный» или «необязательно» в контексте настоящего описания означает, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» включает «незамещенный алкил» и «замещенный алкил», определенные в настоящем документе. В отношении любой 20 группы, содержащей один или более заместителей, ССДОТ следует понимать, что такие группы не предназначены для реализации какого-либо замещения или схем замещения, которые являются стериически нецелесообразными, химически некорректными, синтетически неосуществимыми и/или нестабильными по своей природе.

25 Термин «замещенный» или «замещенный...» в контексте настоящего описания означает, что один или более атомов водорода у указанного атома или группы заменены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Когда заместитель представляет собой оксо (то есть, =О), то два атома 30 водорода у одного атома заменены на оксо. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, когда они приводят к получению химически корректных и стабильных соединений. Под химически корректным и

стабильным соединением подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать достаточное выделение из реакционной смеси, а затем может быть приготовлено в составе, имеющем по меньшей мере практическое применение.

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

Термин «замещенный одной или более группами» в контексте настоящего описания означает, что один или более водородов у указанного атома или группы независимо заменены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы. В некоторых вариантах реализации «замещенный одной или более группами» означает, что указанный атом или группа замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из указанной группы.

15 ССДОТ следует понимать, что некоторые из соединений формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существовать в двух или более стереоизомерных формах. Рацематы указанных изомеров, отдельные изомеры и смеси, обогащенные одним энантиомером, а также диастереомеры при наличии двух хиральных центров и смеси, частично обогащенные конкретными диастереомерами, входят в объем настоящего изобретения. ССДОТ также следует понимать, что настоящее изобретение включает все отдельные стереоизомеры (например, энантиомеры, например (R)-изомеры или (S)-изомеры), рацемические смеси или частично разделенные смеси соединений формулы (I) и в случае необходимости их отдельные таутомерные формы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения различной стереоизомерной чистоты, то есть энантиомерной или диастереомерной чистоты, выраженной в различных значениях «ee» или «de». В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет энантиомерную чистоту, составляющую по меньшей мере 60% ee (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 25 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% ee или любое значение между указанными

перечисленными значениями). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет энантиомерную чистоту, составляющую более 99,9% ее вплоть до 100% ее. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет  
5 диастереомерную чистоту, составляющую по меньшей мере 60% de (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% de или любое значение между указанными перечисленными значениями). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет диастереомерную чистоту,  
10 составляющую более 99,9% de.

Термин «энантиомерный избыток» или «ee» относится к количеству одного энантиомера по сравнению с другим. Для смеси R- и S-энантиомеров процент энантиомерного избытка определяется как  $|R - S| * 100$ , где R и S представляют собой мольные или массовые доли соответствующих энантиомеров в смеси,  $R + S$   
15  $= 1$ . Если оптическое вращение хирального вещества известно, процент энантиомерного избытка определяется как  $([a]_{obs}/[a]_{max}) * 100$ , где  $[a]_{obs}$  представляет собой оптическое вращение энантиомерной смеси, и  $[a]_{max}$  представляет собой оптическое вращение чистого энантиомера.

Термин «диастереомерный избыток» или «de» относится к количеству одного  
20 диастереомера по сравнению с другим и определяется по аналогии на основе энантиомерного избытка. Таким образом, для смеси диастереомеров D1 и D2 процент диастереомерного избытка определяется как  $|D1 - D2| * 100$ , где D1 и D2 представляют собой мольные или массовые доли соответствующих диастереомеров в смеси,  $D1 + D2 = 1$ .

25 Диастереомерный избыток и энантиомерный избыток могут быть измерены с помощью ряда аналитических методов (включая спектроскопию ядерного магнитного резонанса, хиральную колоночную хроматографию и/или оптическую поляризацию) согласно обычным протоколам, хорошо известным специалисту в данной области техники.

30 Рацематы могут быть применены как таковые или могут быть разделены на отдельные изомеры. Разделение может обеспечивать стереохимически чистые соединения или смеси, обогащенные одним или более изомерами. Способы

разделения изомеров хорошо известны (см. Allinger N. L. и Eliel E. L. в «*Topics in Stereochemistry*», Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические способы, такие как хроматография с применением хирального адсорбента. Отдельные изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных

5 предшественников. В качестве альтернативы отдельные изомеры могут быть химически выделены из смеси посредством образования диастереомерных солей с хиральной кислотой, такой как отдельные энантиомеры 10-камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, альфа-бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоновой кислоты и  
10 тому подобных, фракционной кристаллизации указанных солей и последующего высвобождения одного или обоих разделенных оснований, необязательного повторения указанного процесса с тем, чтобы получить любой или оба изомера, по существу не содержащие один другого; то есть, в форме, имеющей оптическую чистоту > 95%. В качестве альтернативы рацематы могут быть ковалентно связаны  
15 с хиральным соединением (вспомогательным) с получением диастереомеров, которые могут быть разделены посредством хроматографии или фракционной кристаллизации, после чего хиральное вспомогательное вещество химически удаляют с получением чистых энантиомеров.

Термин «таутомер» в контексте настоящего описания относится к  
20 конституционным изомерам соединений, образованным посредством быстрого перемещения атома в двух положениях в молекуле. Таутомеры легко превращаются друг в друга, например енольная форма и кетонная форма представляют собой типичные таутомеры.

Предполагается, что «фармацевтически приемлемая соль» означает соль  
25 свободной кислоты или основания соединения формулы (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. Например, фармацевтически приемлемая соль представляет собой кислотно-аддитивную соль, включая, например, соль, полученную из неорганической кислоты и органической кислоты. Указанная  
30 неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту; указанная органическая кислота включает,

например, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту и тому подобное. Примеры см. в общем случае в S. M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

Кроме того, если соединение согласно настоящему изобретению получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора указанной кислотно-аддитивной соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, кислотно-аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль, может быть получена путем растворения указанного свободного основания в подходящем растворителе и обработки полученного раствора кислотой в соответствии с традиционными методиками получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений.

ССДОТ будут очевидны различные методологии синтеза, которые могут быть применены без проведения излишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей или основно-аддитивных солей.

Термин «сольваты» означает формы присоединения растворителя, которые содержат или стехиометрические, или нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения проявляют склонность к удерживанию молекул растворителя в фиксированном молярном соотношении в твердом состоянии с образованием тем самым сольвата. Если растворителем является вода, образованный сольват представляет собой гидрат, когда растворителем является спирт, образованный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются посредством комбинации одной или более молекул воды с одной молекулой веществ, в которой вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H<sub>2</sub>O, при этом такая комбинация способна обеспечивать образование одного или более гидратов, например полугидрата, моногидрата и дигидрата.

В контексте настоящего описания термины «группа (группы)» и «радикал (радикалы)» являются синонимами и предназначены для обозначения

функциональных групп или фрагментов молекул, способных присоединяться к другим фрагментам молекул.

Термин «активный ингредиент» используется для обозначения химического вещества, которое обладает биологической активностью, такого как соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации «активный ингредиент» представляет собой химическое вещество, имеющее фармацевтическое применение, и его фармацевтическая активность может быть определена посредством соответствующих испытаний *in vitro* или *in vivo* (например, доклинических или клинических испытаний).

Термины «осуществление лечения» или «лечение» заболевания или расстройства в контексте достижения терапевтического преимущества относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, субъекту, который имеет указанное заболевание или расстройство, или имеет симптом заболевания или расстройства, или имеет предрасположенность к заболеванию или расстройству, с целью вылечить, исцелить, облегчить, ослабить, изменить, поправить, улучшить, вызвать положительную динамику или повлиять на указанное заболевание или расстройство, симптомы указанного заболевания или расстройства или предрасположенность к указанному заболеванию или расстройству. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание.

Термины «осуществление лечения», «приведение в контакт» и «осуществление реакции» в контексте химической реакции означают добавление или смешивание двух или более реагентов при соответствующих условиях с получением указанного и/или требуемого продукта. Следует понимать, что реакция, которая позволяет получить указанный и/или требуемый продукт, не обязательно может происходить непосредственно в результате комбинации двух реагентов, которые были первоначально добавлены, то есть, может существовать одно или

более промежуточных соединений, которые образуются в смеси, и которые в конечном счете приводят к образованию указанного и/или требуемого продукта.

Термин «эффективное количество» в контексте настоящего описания относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению,

5 достаточному, чтобы в общем случае обеспечивать терапевтическое преимущество у пациентов, нуждающихся в лечении заболевания или расстройства, опосредованного активностью CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R. Эффективные количества активного ингредиента согласно настоящему раскрытию могут быть установлены с помощью таких способов, как моделирование, исследования с увеличением дозы или клинические испытания, а также принимая  
10 во внимание такие факторы, как способ введения, фармакокинетика агента, тяжесть заболевания или расстройства, предшествующая или продолжающаяся терапия субъекта, состояние здоровья субъекта и его ответ на лекарственные средства, а также мнение лечащего врача.

15 Иллюстративная доза составляет от примерно 0,0001 до примерно 200 мг активного агента на кг массы тела субъекта в сутки, например от примерно 0,001 до 100 мг/кг/сутки, или от примерно 0,01 до 35 мг/кг/сутки, или от примерно 0,1 до 10 мг/кг в сутки в виде однократных или разделенных единиц дозирования (например, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки). Для человека с  
20 массой тела 70 кг иллюстративный диапазон подходящей дозы составляет от примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки или от примерно 0,2 до примерно 5 г/сутки.

Термин «ингибирование» или «осуществление ингибирования» относится к снижению базовой активности, обуславливающей биологическую активность.

Термин «ингибирование активности CSF-1R» относится к снижению активности  
25 CSF-1R в качестве прямого или косвенного ответа на присутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, по сравнению с активностью CSF-1R в отсутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли. Снижение активности может происходить в результате прямого взаимодействия соединения формулы (I) и/или  
30 его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, с CSF-1R или в результате взаимодействия соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, с одним

или более другими факторами, которые в свою очередь влияют на активность CSF-1R. Например, присутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, может снижать активность CSF-1R путем непосредственного связывания с CSF-1R, путем прямого или косвенного влияния на другой фактор или путем прямого или косвенного уменьшения количества CSF-1R, присутствующего в клетке или организме.

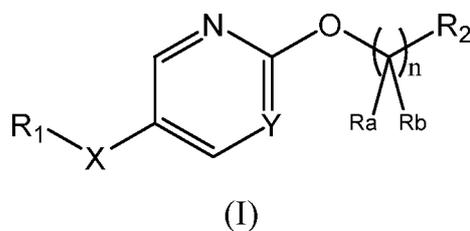
Термин «субъект» в контексте настоящего описания означает млекопитающих и немлекопитающих. Термин «млекопитающие» означает любого представителя класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, людей; отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных и нечеловекообразных обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и тому подобных. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц и тому подобных. Термин «субъект» не указывает на конкретный возраст или пол. В некоторых вариантах реализации указанным субъектом является человек.

Термин «примерно» в контексте настоящего описания означает приблизительно, в районе, ориентировочно или около. Когда термин «примерно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он корректирует указанный диапазон путем расширения границ до значения выше или ниже указанного числового значения. В целом термин «примерно» используется в настоящем документе для варьирования числового значения выше или ниже указанного значения с отклонением в 20%.

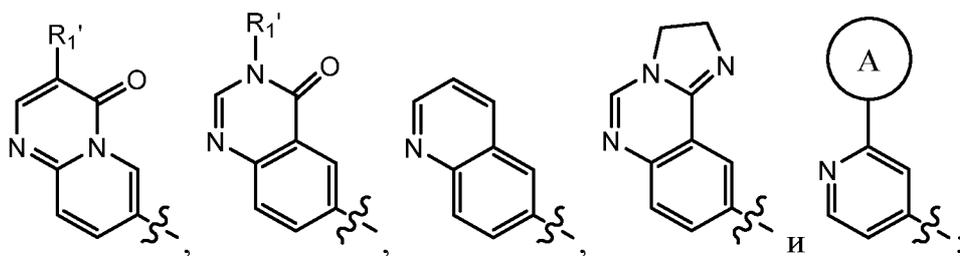
Технические и научные термины, используемые в настоящем документе и не определенные конкретно, имеют значения, обычно понимаемые средним специалистом в данной области техники (СДДОТ), к которой относится настоящее раскрытие.

### 30 Подробное описание вариантов реализации

Вариант реализации 1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где



5  $R_1$  выбран из:



выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых

необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила),  $-C_{1-6}$  алкилен-CN и  $-C_{1-6}$  алкилен-OH;

10  $R_1'$  выбран из H, галогена, -CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила),  $C_{3-8}$  циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и  $NR_4R_5$ ; каждый  $R_4$  и  $R_5$  независимо выбран из H, галогена, -CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH и  $-O(C_{1-6}$  алкила); или  $R_4$  и  $R_5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены,  
15 образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо;

X представляет собой O или  $CR_6R_7$ ; каждый  $R_6$  и  $R_7$  независимо выбран из H, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила);

20 Y представляет собой N или  $CR_3$ ;  $R_3$  выбран из H, -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила);

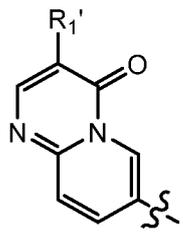
каждый  $R_a$  и  $R_b$  независимо выбран из H, галогена, -CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила);

25 n составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_2$  представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила),  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-ОН,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, где каждый  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила),  $-C_{1-6}$  алкилен-CN и  $-C_{1-6}$  алкилен-ОН;

или, когда Y представляет собой  $CR_3$ , и n не составляет 0,  $R_3$  и один из  $R_a$  совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, и атомом (атомами) помимо указанных атомов углерода образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо.

Вариант реализации 2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер



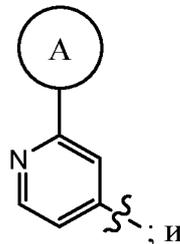
согласно варианту реализации 1, где  $R_1$  выбран из

Вариант реализации 3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 2, где  $R_1'$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $NR_4R_5$ ;  $R_4$  и  $R_5$  оба представляют собой H; или  $R_4$  и  $R_5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо, предпочтительно образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое помимо атома N, к которому присоединены  $R_4$  и  $R_5$ , содержит 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, и более предпочтительно образуют морфолиновое кольцо.

Вариант реализации 4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 3, где  $R_1'$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила,

предпочтительно  $R_1'$  выбран из H и  $C_{1-3}$  алкила, и более предпочтительно  $R_1'$  выбран из H и метила.

Вариант реализации 5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер



5 согласно варианту реализации 1, где  $R_1$  выбран из



представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из:  $C_{1-6}$  алкила и  $-C_{1-6}$

алкилен-ОН; предпочтительно  представляет собой пиразолил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из:  $C_{1-6}$

10  $C_{1-6}$  алкила и  $-C_{1-6}$  алкилен-ОН; более предпочтительно  представляет собой пиразолил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из:  $C_{1-6}$  алкила; еще более предпочтительно  представляет собой

пиразолил, замещенный одним  $C_{1-3}$  алкилом; и наиболее предпочтительно  представляет собой 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил.

15 Вариант реализации 6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из вариантов реализации 1-5, где X представляет собой O или  $CH_2$ ; и предпочтительно X представляет собой O.

20 Вариант реализации 7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из вариантов реализации 1-6, где Y представляет собой N или  $CR_3$ ; и  $R_3$  выбран из H, -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила).

Вариант реализации 8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер

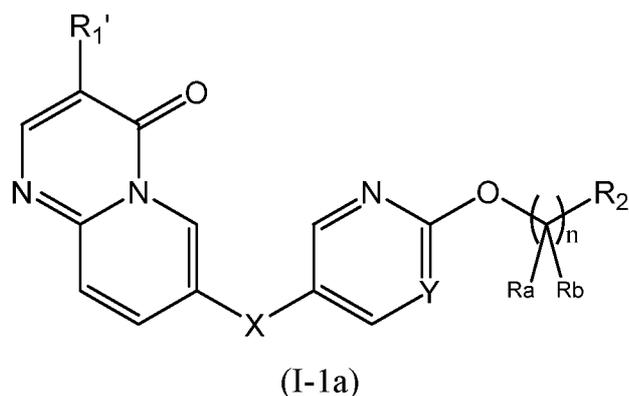
согласно варианту реализации 7, где Y представляет собой CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> выбран из H, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) или -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила); предпочтительно R<sub>3</sub> представляет собой -O(C<sub>1-6</sub> алкил); и более предпочтительно R<sub>3</sub> представляет собой -O(C<sub>1-3</sub> алкил).

5            Вариант реализации 9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из вариантов реализации 1-8, где R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H, и n составляет 0, 1 или 2; и предпочтительно R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> представляют собой H, и n составляет 1.

10            Вариант реализации 10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из вариантов реализации 1-9, где R<sub>2</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкинила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где каждый C<sub>3-8</sub> циклоалкил или 5-6-членный гетероарил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

20            Вариант реализации 11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 10, где R<sub>2</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

25            Вариант реализации 12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-1a):



где

$R_1'$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $NR_4R_5$ ;  $R_4$  и  $R_5$  оба  
5 представляют собой H; или  $R_4$  и  $R_5$  совместно с атомом N, к которому они  
присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо, предпочтительно  
образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое помимо атома N, к  
которому присоединены  $R_4$  и  $R_5$ , содержит 0, 1 или 2 гетероатома, независимо  
выбранных из N, O или S, и более предпочтительно образуют морфолиновое  
10 кольцо;

X представляет собой O или  $CH_2$ ;

Y представляет собой N или  $CR_3$ ;  $R_3$  выбран из H, -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила, -  
O( $C_{1-6}$  алкила) и -O( $C_{1-6}$  галогеналкила);

$R_a$  и  $R_b$  оба представляют собой H;

15 n составляет 0, 1 или 2; и

$R_2$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или  
более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкинила, -  
O( $C_{1-6}$  алкила), - $C_{1-6}$  алкилен-CN, - $C_{1-6}$  алкилен-OH,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 5-6-членного  
гетероарила, где каждый  $C_{3-8}$  циклоалкил или 5-6-членный гетероарил в качестве  
20 заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации 13. Соединение или его фармацевтически приемлемая  
соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер  
согласно варианту реализации 12, где

$R_1'$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

25 X представляет собой O;

Y представляет собой  $CR_3$ ;  $R_3$  выбран из H, -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила, -O( $C_{1-6}$   
алкила) и -O( $C_{1-6}$  галогеналкила);

$R_a$  и  $R_b$  оба представляют собой H;

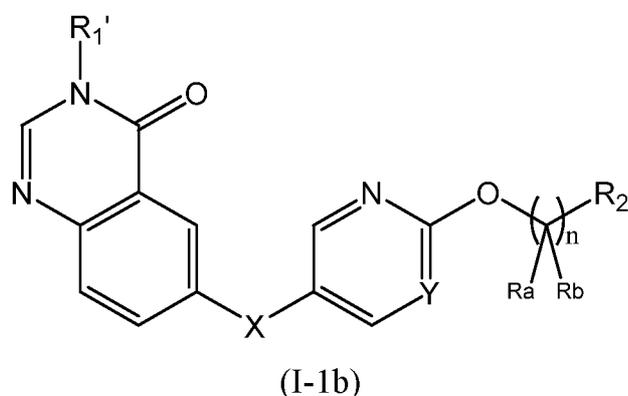
$n$  составляет 1; и

$R_2$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила)

5 и  $C_{3-8}$  циклоалкила, где  $C_{3-8}$  циклоалкил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации 14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, где указанное соединение имеет структуру

10 формулы (I-1b):



где

$R_1'$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

15  $X$  представляет собой O;

$Y$  представляет собой  $CR_3$ ;  $R_3$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила);

$R_a$  и  $R_b$  оба представляют собой H;

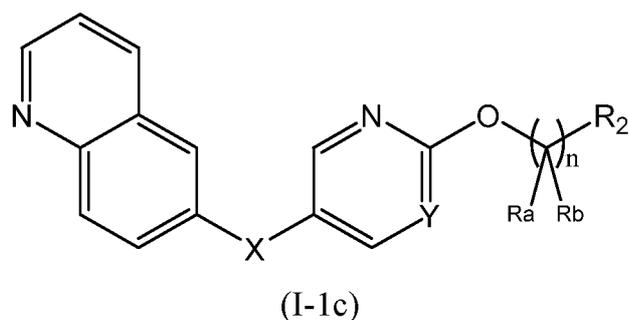
$n$  составляет 1 или 2; и

20  $R_2$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила)

и  $C_{3-8}$  циклоалкила, где  $C_{3-8}$  циклоалкил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации 15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, где указанное соединение имеет структуру

25 формулы (I-1c):



где

X представляет собой O;

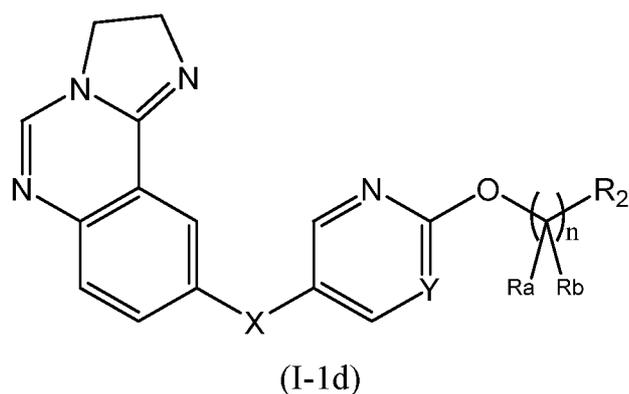
5 Y представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H;

n составляет 1 или 2; и

10 R<sub>2</sub> представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации 16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер  
15 согласно варианту реализации 1, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-1d):



где

20 X представляет собой O;

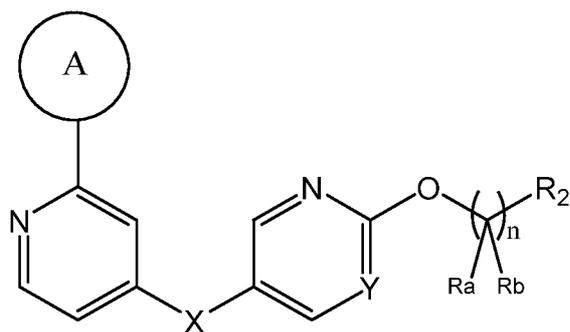
Y представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H;

n составляет 1 или 2; и

R<sub>2</sub> представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

5        Вариант реализации 17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-1e):



10

(I-1e)

где



представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила;

X представляет собой O или CH<sub>2</sub>;

15        Y представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H;

n составляет 1 или 2; и

20        R<sub>2</sub> представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации 18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер

25        согласно варианту реализации 17, где  представляет собой пиразолил,

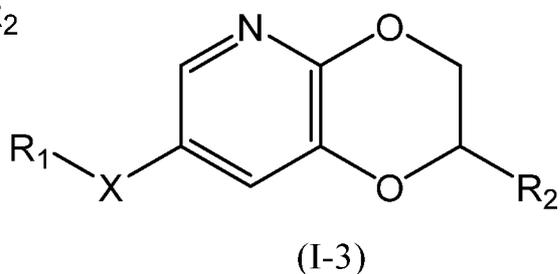
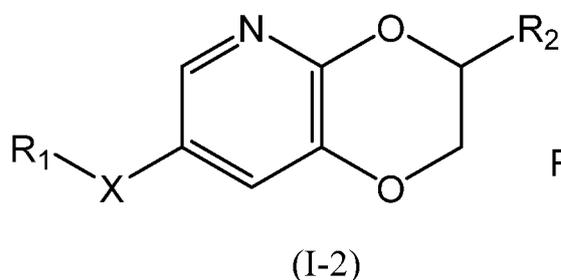
который необязательно замещен одной или более группами, независимо

выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила; предпочтительно  $\textcircled{A}$  представляет собой

пиразолил, замещенный одним C<sub>1-3</sub> алкилом; и более предпочтительно  $\textcircled{A}$  представляет собой 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил.

- 5        Вариант реализации 19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, где, когда Y представляет собой CR<sub>3</sub>, и n не составляет 0, R<sub>3</sub> и один из R<sub>a</sub> совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, и атомом (атомами) помимо указанных атомов углерода образуют
- 10 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

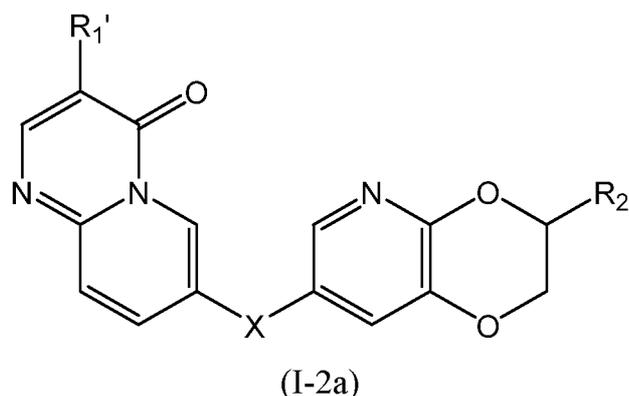
- Вариант реализации 20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 19, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-2) или формулы (I-3); и предпочтительно указанное соединение имеет
- 15 структуру формулы (I-2):



, где R<sub>1</sub>,

R<sub>2</sub> и X являются такими, как определено в варианте реализации 1.

- Вариант реализации 21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер
- 20 согласно варианту реализации 20, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-2a):



где

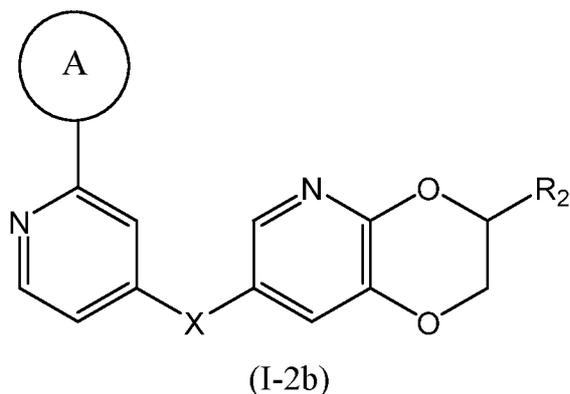
$R_1'$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

5 X представляет собой O; и

$R_2$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых  
необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из:  
галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $C_{3-8}$  циклоалкила, где  $C_{3-8}$  циклоалкил в  
качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами; и

10 предпочтительно  $R_2$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых  
необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -  
 $O(C_{1-6}$  алкила) и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

Вариант реализации 22. Соединение или его фармацевтически приемлемая  
соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер  
15 согласно варианту реализации 20, где указанное соединение имеет структуру  
формулы (I-2b):



где



20  $A$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно  
замещен одной или более группами, независимо выбранными из:  $C_{1-6}$  алкила и  $-C_{1-6}$

алкилен-ОН; предпочтительно  $\textcircled{\text{A}}$  представляет собой пиазолил, который  
необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из:  $\text{C}_{1-}$

$_6$  алкила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилен-ОН; более предпочтительно  $\textcircled{\text{A}}$  представляет собой  
пиазолил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо

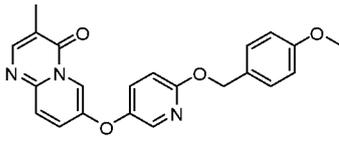
5 выбранными из:  $\text{C}_{1-6}$  алкила; еще более предпочтительно  $\textcircled{\text{A}}$  представляет собой

пиазолил, замещенный одним  $\text{C}_{1-3}$  алкилом; и наиболее предпочтительно  $\textcircled{\text{A}}$   
представляет собой 1-метил-1*H*-пиазол-4-ил;

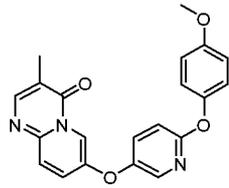
X представляет собой O; и

$\text{R}_2$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых  
10 необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из:  
галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила) и  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, где  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил в  
качестве заместителя  $\text{R}_2$  необязательно замещен одним или более галогенами;  
предпочтительно  $\text{R}_2$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых  
необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -  
15  $\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила) и  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и более предпочтительно  $\text{R}_2$  представляет собой  
пиридил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо  
выбранными из:  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила) и  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила.

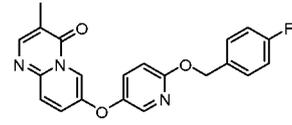
Вариант реализации 23. Соединение формулы (I) согласно варианту  
реализации 1, которое выбрано из следующих соединений или их фармацевтически  
20 приемлемых солей



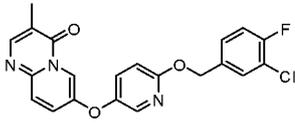
1



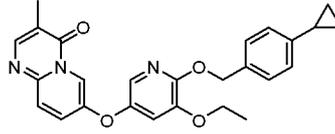
2



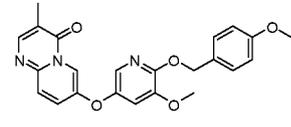
3



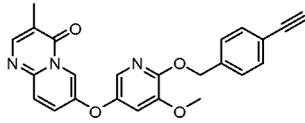
4



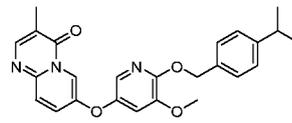
5



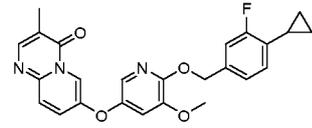
6



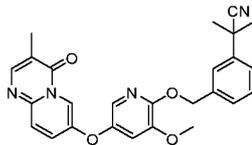
7



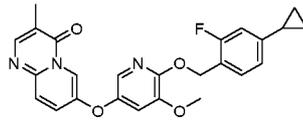
8



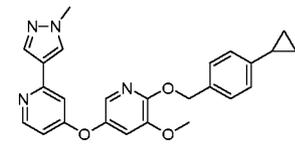
9



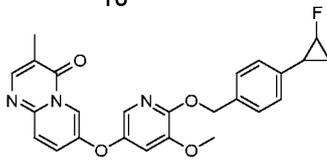
10



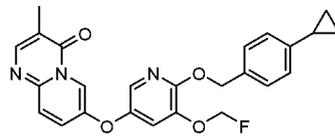
11



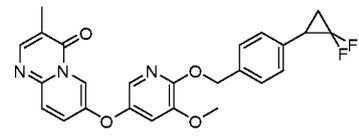
12



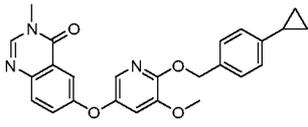
13



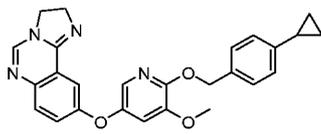
14



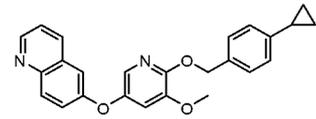
15



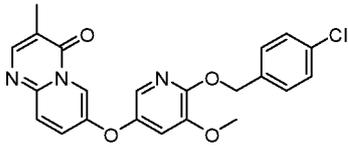
16



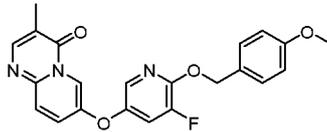
17



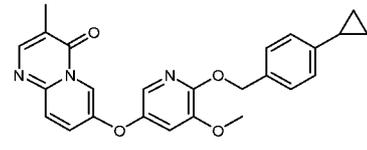
18



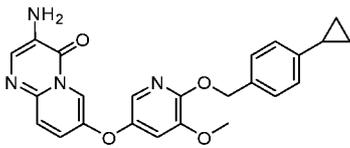
19



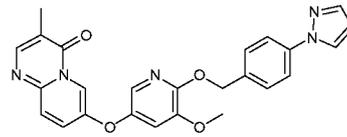
20



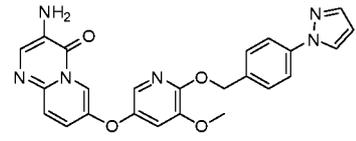
21



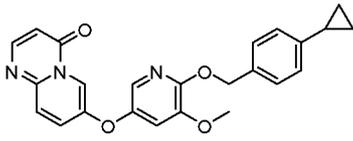
22



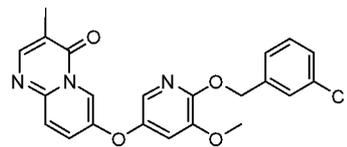
23



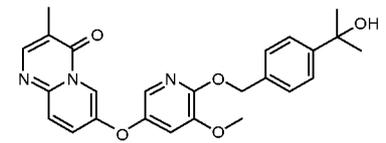
24



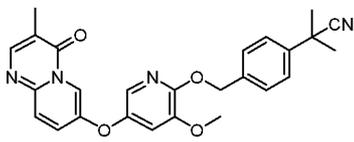
25



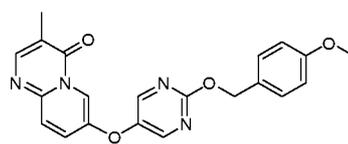
26



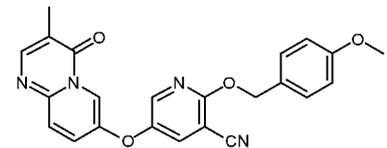
27



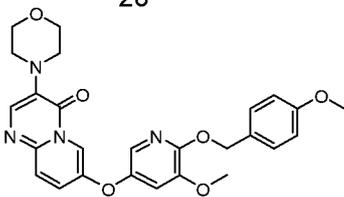
28



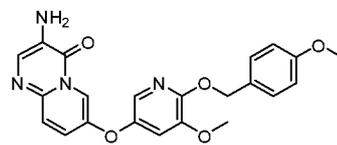
29



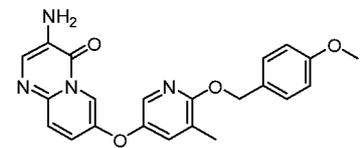
30



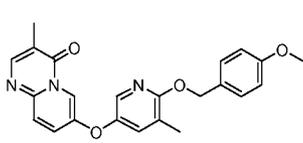
31



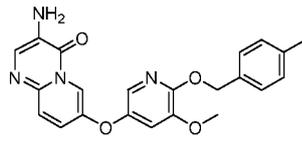
32



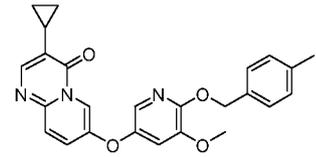
33



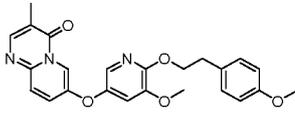
34



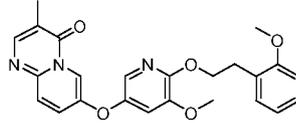
35



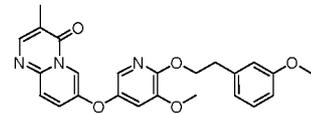
36



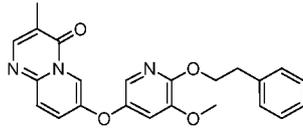
37



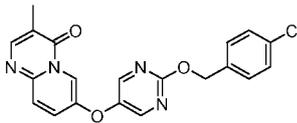
38



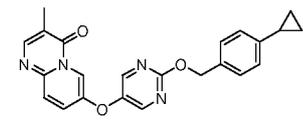
39



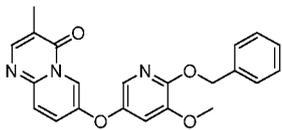
40



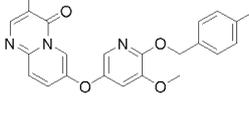
41



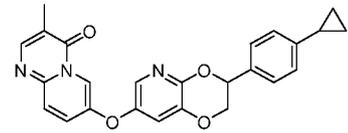
42



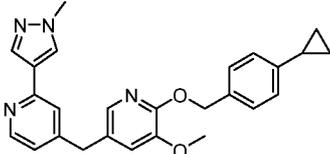
43



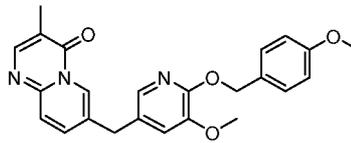
44



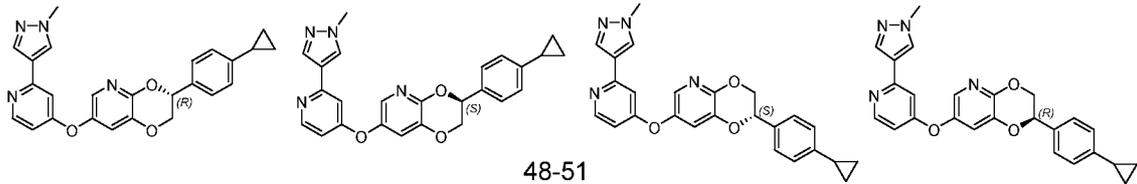
45



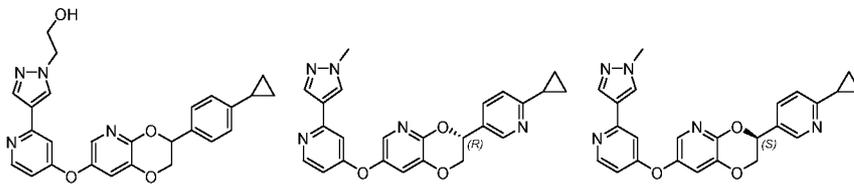
46



47

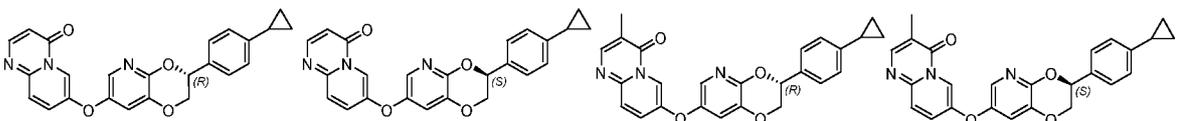


48-51



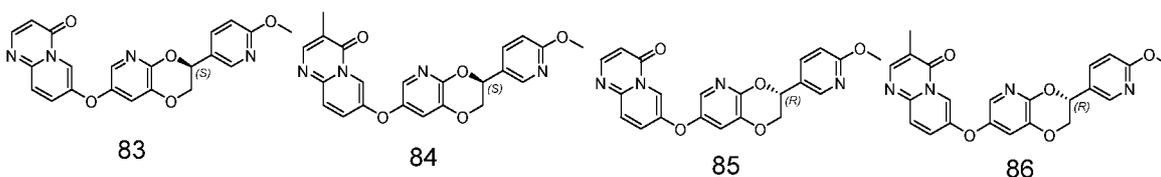
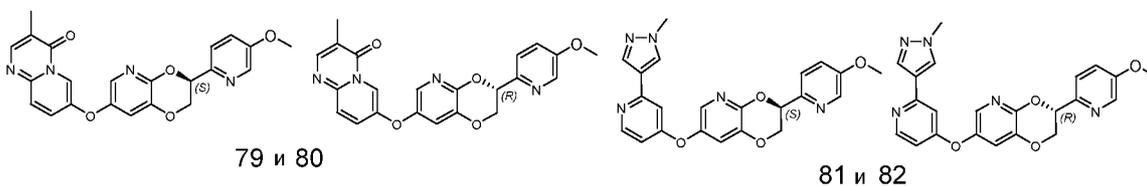
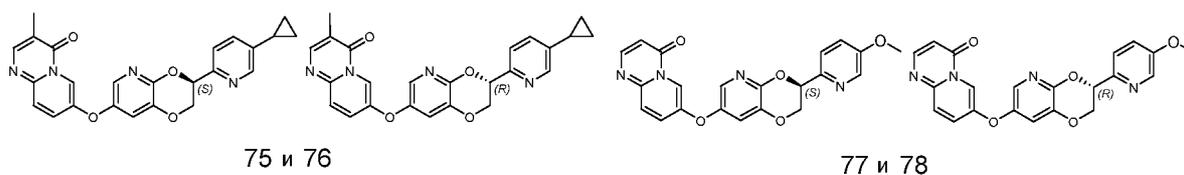
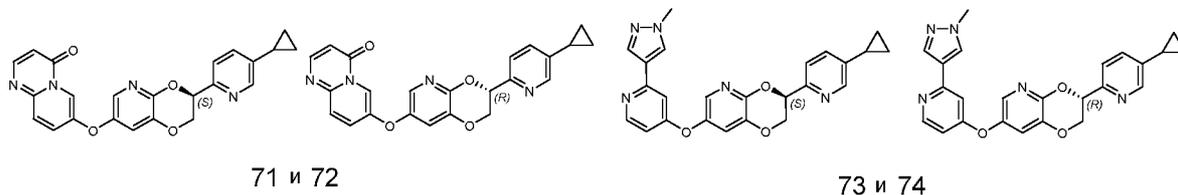
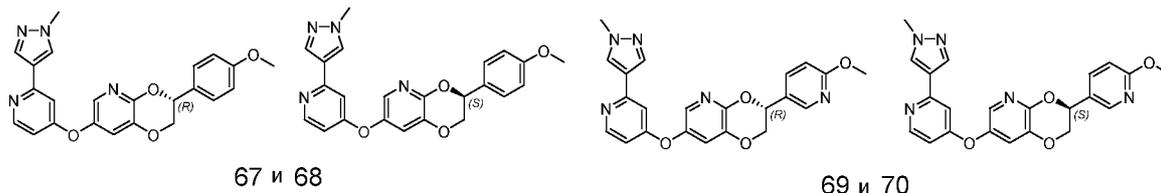
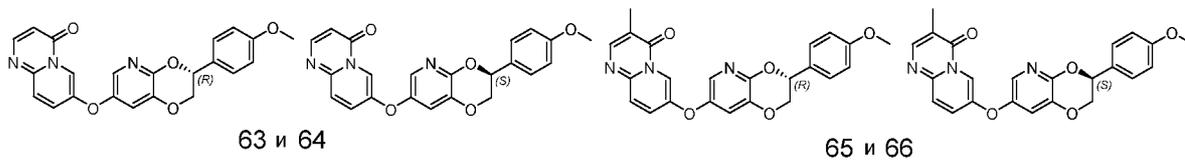
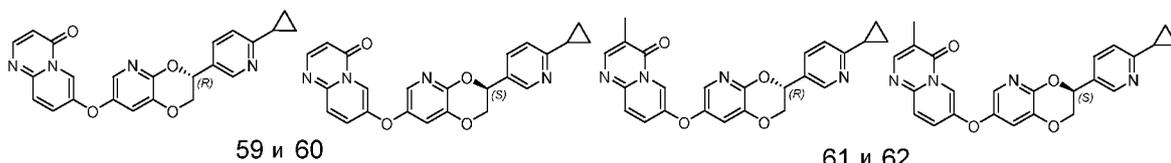
52

53 и 54



55 и 56

57 и 58



Вариант реализации 24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов реализации 1-23 и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант реализации 25. Способ ингибирования активности CSF-1R *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение CSF-1R в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-23.

Вариант реализации 26. Способ лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-23.

5        Вариант реализации 27. Способ согласно варианту реализации 26, в котором указанное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание, рак, метаболическое заболевание, ожирение или связанное с ожирением заболевание.

10        Вариант реализации 28. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-23 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта.

15        Вариант реализации 29. Применение согласно варианту реализации 28, в котором указанное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание, рак, метаболическое заболевание, ожирение или связанное с ожирением заболевание.

20        Вариант реализации 30. Применение согласно варианту реализации 29, где указанное аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, коллаген-индуцированного артрита, остеоартрита, пигментного виллонодулярного синовита (ПВНС), системной красной волчанки, рассеянного склероза, системной склеродермии, аутоиммунного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, атопического дерматита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, болезни Бехчета, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, 25        спинального артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), панкреатита, ишемически-реперфузионного повреждения паренхиматозных органов, отторжения трансплантированного органа, септицемии, синдрома системного воспалительного ответа и повреждения органов, вызванного химиотерапией; указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни 30        Паркинсона (БП), множественной системной атрофии, болезни Альцгеймера (БА), лобно-височной долевого деменции, болезни Хантингтона (БХ), кортикобазальной дегенерации, спиноцереbellарной атаксии, бокового амиотрофического склероза

(БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА) и наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН); и указанный рак представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, такие как рак яичников, рак легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), опухоль  
5 головного мозга (включая глиобластому (GBM)), теносиновиальная гигантоклеточная опухоль, гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), рак желудка, рак пищевода, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак груди, рак шейки матки, меланома, мезотелиома, мезотелиальная карцинома, рак почки, рак печени,  
10 карцинома щитовидной железы, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, хориокарцинома, карцинома надпочечников, саркома, лейкоз, лимфома или миелома.

Вариант реализации 31. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов  
15 реализации 1-23 и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

Вариант реализации 32. Фармацевтическая комбинация согласно варианту реализации 31, в которой указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент или антинеопластический агент; и предпочтительно указанный антинеопластический агент выбран из  
20 радиотерапевтического агента, химиотерапевтического агента, ингибитора или агониста иммунных контрольных точек и терапевтического агента направленного действия.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, опосредованное CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, представляет собой аутоиммунное  
25 заболевание, воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание, рак, метаболическое заболевание, ожирение или связанное с ожирением заболевание.

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

30 В некоторых вариантах реализации указанное аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, коллаген-индуцированного артрита, остеоартрита, пигментного виллонодулярного синовита

(ПВНС), системной красной волчанки, рассеянного склероза, системной склеродермии, аутоиммунного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, атопического дерматита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, болезни Бехчета, идиопатической

5 тромбоцитопенической пурпуры, спинального артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), панкреатита, ишемически-реперфузионного повреждения паренхиматозных органов, отторжения трансплантированного органа, септицемии, синдрома системного воспалительного ответа и повреждения органов, вызванного химиотерапией.

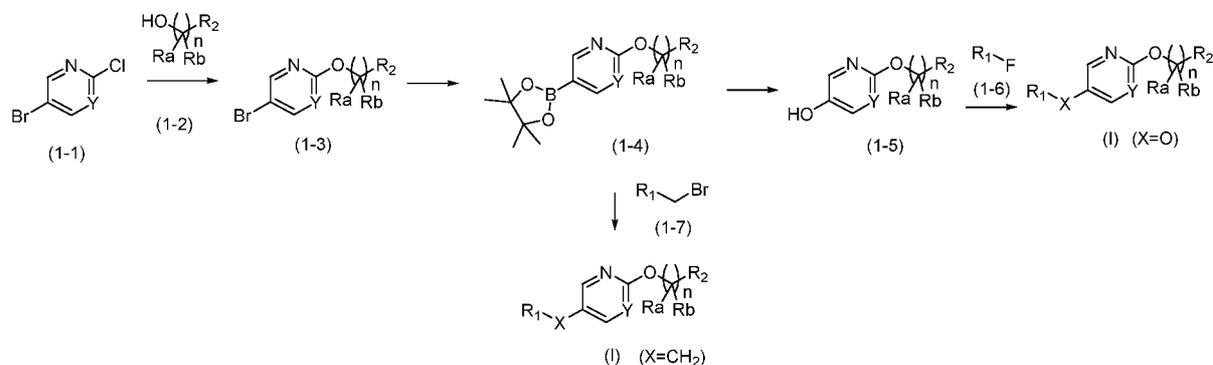
10 В некоторых вариантах реализации указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Паркинсона (БП), множественной системной атрофии, болезни Альцгеймера (БА), лобно-височной долевого деменции, болезни Хантингтона (БХ), кортикобазальной дегенерации, спиноцеребеллярной атаксии, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии

15 (СМА) и наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН).

### Общие способы синтеза

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с применением

20 коммерчески доступных исходных веществ посредством способов, известных в данной области техники, или способов, раскрытых в настоящей заявке. Пути синтеза, показанные на схемах 1-3, иллюстрируют общие способы синтеза соединений согласно настоящему изобретению.

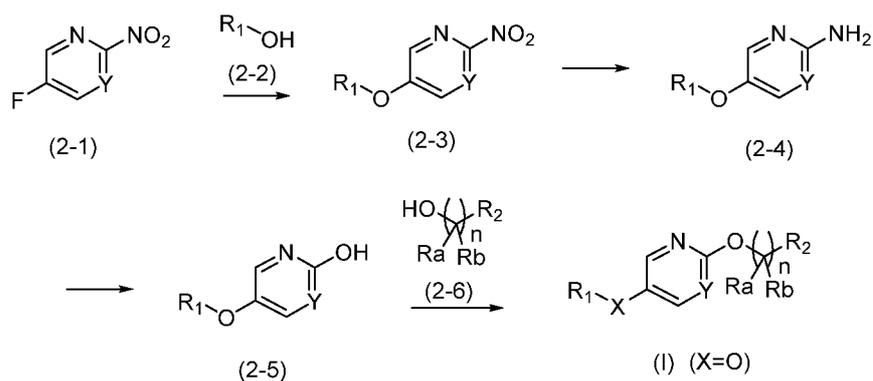


25

Схема 1

Как показано на схеме 1, в щелочных условиях (таких как, но не ограничиваясь им, применение NaH) соединение формулы (1-1) подвергают

реакции замещения с соединением формулы (1-2) с получением соединения формулы (1-3). Соединение формулы (1-3) подвергают катализу с применением палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь им, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) с получением соединения формулы (1-4), которое затем подвергают реакции окисления (такой как, но не ограничиваясь ей, реакция с применением H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в качестве окислителя) и превращают в соединение формулы (1-5). В щелочных условиях (таких как, но не ограничиваясь им, применение карбоната калия) соединение формулы (1-5) подвергают реакции замещения с соединением формулы (1-6) с получением соединения формулы (I) (где X=O). В качестве альтернативы соединение формулы (1-4) подвергают реакции с соединением формулы (1-7) при катализе с применением палладиевого реагента (такого как, но не ограничиваясь им, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) с получением соединения формулы (I) (где X=CH<sub>2</sub>). R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, Y и n являются такими, как определено в настоящем документе.



15 **Схема 2**

Как показано на схеме 2, в щелочных условиях (таких как, но не ограничиваясь им, применение карбоната цезия) соединение формулы (2-1) подвергают реакции замещения с соединением формулы (2-2) с получением соединения формулы (2-3). Соединение формулы (2-3) подвергают реакции восстановления (такой как, но не ограничиваясь ей, реакция с применением железа в качестве восстанавливающего агента) с получением соединения формулы (2-4), которое затем превращают в соединение формулы (2-5) под действием серной кислоты и нитрита натрия. Соединение формулы (2-5) подвергают реакции Мицунобу с соединением формулы (2-6) с получением соединения формулы (I) (где X=O). R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, Y и n являются такими, как определено в настоящем документе.

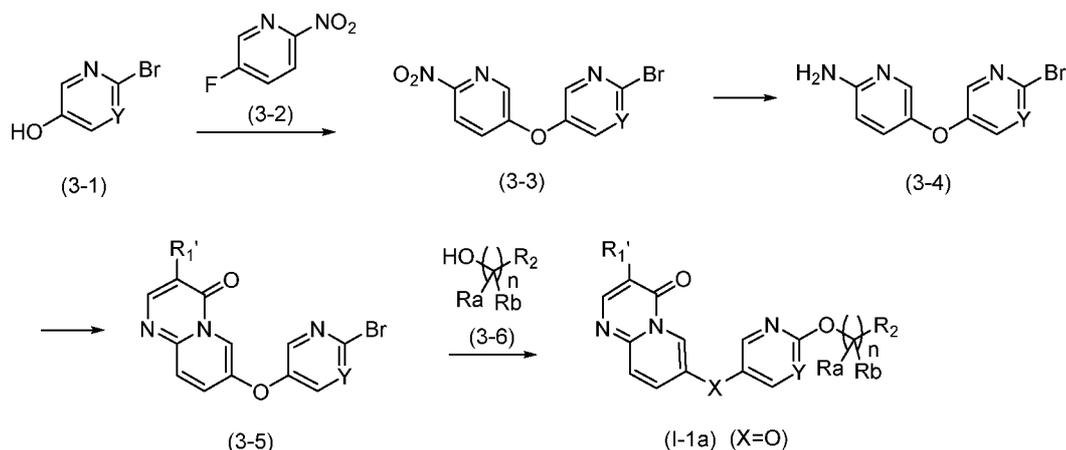
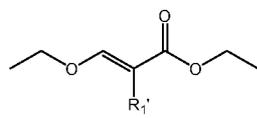


Схема 3

Как показано на схеме 3, в щелочных условиях (таких как, но не ограничиваясь им, применение карбоната цезия) соединение формулы (3-1) 5 подвергают реакции замещения с соединением формулы (3-2) с получением соединения формулы (3-3). Соединение формулы (3-3) подвергают реакции восстановления (такой как, но не ограничиваясь ей, реакция с применением железа в качестве восстанавливающего агента) с получением соединения формулы (3-4), которое затем подвергают реакции циклизации (такой как реакция циклизации с



10 с получением соединения формулы (3-5). В щелочных условиях (таких как, но не ограничиваясь им, применение карбоната цезия) соединение формулы (3-5) подвергают реакции замещения с соединением формулы (3-6) с получением соединения формулы (I-1a) (где X=O). R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, Y и n являются такими, как определено в настоящем документе.

15 Заместители соединений, полученных таким образом, могут быть дополнительно модифицированы с обеспечением других требуемых соединений. Превращения синтетической химии описаны, например, в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., 20 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях.

Перед применением соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть очищены с

помощью колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или других подходящих способов.

### Фармацевтические композиции и применение

- 5 Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, может быть введена различными известными способами, например перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея или через
- 10 имплантированный резервуар. Термин «парентеральный» в контексте настоящего описания включает методы подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриартериальной, внутрисиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии.
- 15 Композиция для перорального применения может представлять собой любую приемлемую для перорального применения лекарственную форму, включая, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, пилюли, порошок, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. Широко применяемые носители для таблеток включают лактозу и кукурузный крахмал. В таблетки обычно также добавляют
- 20 смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы подходящие для применения разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в комбинации с эмульгирующими или суспендирующими агентами.
- 25 При необходимости могут быть добавлены определенные подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

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

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

Стерильная композиция для инъекций (например, водная или масляная суспензия) может быть приготовлена в соответствии с методами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (например, Твин-80) и суспендирующих агентов.

5 Стерильная промежуточная среда для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, находиться в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу фармацевтически приемлемых переносящих сред и растворителей, которые могут быть применены, относятся  
10 маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла (например, синтетические моно- или диглицериды). Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или  
15 касторовое масло, в частности в их полиоксиэтилированных вариантах, могут быть применены в качестве промежуточной среды для инъекций. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие агенты.

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

Композиция для местного применения может быть приготовлена в форме масла, крема, лосьона, мази и тому подобного. Подходящие носители для указанной композиции включают растительные или минеральные масла, белый петролатум (белый мягкий парафин), жиры или масла с разветвленной цепью,  
30 животные жиры и высокомолекулярные спирты (более C12). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой указанный носитель, в котором растворим активный ингредиент. При

необходимости также могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, увлажнители и антиоксиданты, а также агенты, придающие цвет или аромат. Кроме того, в таких составах для местного применения могут быть применены усилители трансдермального проникновения. Примеры таких усилителей можно найти в патентах США № 3989816 и 4444762.

Кремы могут быть приготовлены из смеси минерального масла, самоэмульгирующегося пчелиного воска и воды, в которую подмешивают смесь активного ингредиента, растворенного в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Примером такого крема является крем, который содержит примерно 40 частей воды, примерно 20 частей пчелиного воска, примерно 40 частей минерального масла и примерно 1 часть миндального масла по массе. Мази могут быть приготовлены посредством смешивания раствора активного ингредиента в растительном масле, таком как миндальное масло, с теплым мягким парафином и обеспечения остывания полученной смеси. Примером такой мази является мазь, которая содержит примерно 30% масс. миндального масла и примерно 70% масс. белого мягкого парафина.

Фармацевтически приемлемый носитель относится к носителю, который совместим с активными ингредиентами композиции (и в некоторых вариантах реализации способен стабилизировать указанные активные ингредиенты) и безвреден для субъекта, подлежащего лечению. Например, солюбилизующие агенты, такие как циклодекстрины (которые образуют специфические, более растворимые комплексы с соединением формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой солью, описанными в настоящем документе), могут быть применены в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки указанных активных ингредиентов. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие как D&C Yellow № 10.

Для оценки практического применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, для ингибирования активности CSF-1R могут быть применены подходящие анализы *in vitro*. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть также исследованы на предмет

дополнительного практического применения для лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания или рака и тому подобного с помощью анализов *in vivo*. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть введены животному (например, модельной мыши), имеющему аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание, и можно оценить их терапевтические эффекты. Если результаты доклинических исследований признаны успешными, могут быть спрогнозированы диапазон доз и способ введения для животных, таких как люди.

10 Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть применены для достижения положительного терапевтического или профилактического эффекта, например, у субъектов с аутоиммунным заболеванием или воспалительным заболеванием.

Термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеванию или расстройству, обусловленному собственными тканями или органами индивидуума и/или направленному против них, или его косегрегации или проявлению, или возникающему в его результате состоянию. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), аллергический ринит, красную волчанку, миастению гравис, рассеянный склероз (РС), ревматоидный артрит (РА), коллаген-индуцированный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, астму, аутоиммунный нефрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) и миелопролиферативное заболевание, такое как миелофиброз, миелофиброз после истинной полицитемии/эссенциального тромбоцитоза (пост-ИП/ЭТ миелофиброз).

Термин «воспалительное заболевание» или «воспалительное расстройство» относится к патологическому состоянию, которое приводит к воспалению, в частности вследствие хемотаксиса нейтрофилов. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают системное воспаление и местное воспаление, воспаление, связанное с иммуносупрессией, отторжение трансплантированного органа, аллергическое заболевание, воспалительное заболевание кожи (включая псориаз и атопический дерматит); системную

склеродермию и склероз; реакции, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК, такими как болезнь Крона и язвенный колит); ишемически-реперфузионное повреждение, включая реперфузионное повреждение ткани, вызванное хирургической операцией, ишемию миокарда, такую как инфаркт миокарда, остановка сердца, реперфузия после операции на сердце и аномальная сократительная реакция коронарного сосуда после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, хирургическое реперфузионное повреждение ткани при инсульте и аневризме брюшной аорты; отек головного мозга, вторичный по отношению к инсульту; черепно-мозговую травму и геморрагический шок;

5 асфиксию; респираторный дистресс-синдром взрослых; острое повреждение легких; болезнь Бехчета; дерматомиозит; полимиозит; рассеянный склероз (РС); дерматит; менингит; энцефалит; увеит; остеоартрит; волчаночный нефрит; аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит (РА), синдром Шегрена и васкулит; заболевания, сопровождающиеся лейкопедезом; воспалительное заболевание

15 центральной нервной системы (ЦНС) и синдром полиорганной недостаточности (multiple organ injury syndrome), вторичные по отношению к септицемии или травме; алкогольный гепатит; бактериальную пневмонию; заболевание, опосредованное комплексом антиген-антитело, включая гломерулонефрит; пиемию; саркоидоз; иммунопатологические ответы на трансплантацию ткани/органа;

20 воспаление легких, включая плеврит, альвеолит, васкулит, пневмонию, хронический бронхит, бронхоэктазию, диффузный панбронхиолит, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), муковисцидоз и т.д. Предпочтительно показания включают, но не ограничиваются ими, хроническое воспаление, аутоиммунный диабет, ревматоидный артрит (РА),

25 ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артрозные состояния, рассеянный склероз (РС), астму, системную красную волчанку, респираторный дистресс-синдром взрослых, болезнь Бехчета, псориаз, хроническое воспалительное заболевание легких, реакцию «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК),

30 болезнь Альцгеймера и лихорадку (pyresis), а также любые заболевания, связанные с воспалением и связанными с ним состояниями.

В некоторых вариантах реализации указанное аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, коллаген-индуцированного артрита, остеоартрита, пигментного виллонодулярного синовита (ПВНС), системной красной волчанки, рассеянного склероза, системной склеродермии, аутоиммунного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, атопического дерматита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, болезни Бехчета, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, спинального артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), панкреатита, ишемически-реперфузионного повреждения паренхиматозных органов, отторжения трансплантированного органа, септицемии, синдрома системного воспалительного ответа и повреждения органов, вызванного химиотерапией.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть применены для достижения положительного терапевтического или профилактического эффекта, например, у субъектов с нейродегенеративным заболеванием.

Термин «нейродегенеративные заболевания» относится к дегенеративным заболеваниям или расстройствам нервной системы, вызванным дегенерацией и апоптозом нейронов. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: болезнь Паркинсона (БП), множественную системную атрофию, болезнь Альцгеймера (БА), лобно-височную долевою деменцию, болезнь Хантингтона (БХ), кортикобазальную дегенерацию, спиноцеребеллярную атаксию, боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальную мышечную атрофию (СМА), наследственную моторно-сенсорную нейропатию (НМСН) и т.д.

В некоторых вариантах реализации указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера (БА), болезни Хантингтона (БХ), бокового амиотрофического склероза (БАС) и спинальной мышечной атрофии (СМА).

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть применены для достижения положительного терапевтического или профилактического эффекта, например, у субъектов, имеющих рак.

В контексте настоящего описания термин «рак» относится к клеточному расстройству, характеризующемуся неконтролируемой или нерегулируемой пролиферацией клеток, пониженной клеточной дифференцировкой, неадекватной способностью вторгаться в окружающие ткани и/или способностью устраивать  
5 новый рост на эктопических участках. Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования. Термин «рак» охватывает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин «рак» охватывает первичный рак и дальнейший метастатический рак.

10 Неограничивающие примеры солидных опухолей включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак толстой кишки; рак груди, включая метастатический рак груди; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак яичек; рак почки, включая, например, метастатическую почечно-клеточную  
15 карциному; уротелиальную карциному; рак печени; гепатоцеллюлярный рак; рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), бронхоальвеолярную карциному (БАК) и аденокарциному легкого; рак яичников, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; рак эндометрия; гастроинтестинальную  
20 стромальную опухоль (ГИСО); рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; рак кожи, включая, например, меланому и базальную карциному; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную  
25 глиобластому взрослого человека и анапластическую астроцитому взрослого человека; рак костей; саркому, включая, например, саркому Капоши; карциному надпочечников; мезотелиому; мезотелиальную карциному; хориокарциному; карциному мышц; карциному соединительной ткани; теносиновиальную гигантоклеточную опухоль и карциному щитовидной железы.

30 Неограничивающие примеры гематологических злокачественных новообразований включают острый миелогенный лейкоз (ОМЛ); хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), включая ускоренную фазу ХМЛ и бластную фазу

ХМЛ (БФ-ХМЛ); острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ); хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому (НХЛ); фолликулярную лимфому; мантийноклеточную лимфому (МКЛ); В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ); множественную миелому (ММ); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (МДС), включая рефрактерную анемию (РА), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (РАКС), рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ) и рефрактерную анемию с избытком бластов в стадии трансформации (РАИБ-Т), и миелопролиферативный синдром.

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

В некоторых вариантах реализации типичные гематологические злокачественные новообразования включают лейкоз, например острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ); множественную миелому (ММ) и лимфому, например лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (НХЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), фолликулярную лимфому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ).

Термин «метаболические заболевания» относится к заболеваниям или расстройствам, вызванным проблемами с обменом веществ, включая метаболические расстройства и гиперметаболизм. Примеры метаболических заболеваний включают, но не ограничиваются ими: остеопороз, диабет, диабетический кетоацидоз, гипергликемию и гиперосмолярный синдром,

гипогликемию, подагру, белково-энергетическую недостаточность, заболевание, связанное с дефицитом витамина А, цингу, заболевание, связанное с дефицитом витамина D, и т. д.

Термин «связанные с ожирением заболевания» относится к заболеваниям или  
5 расстройством, связанным с ожирением, возникшим в результате ожирения или  
вызванным им. Примеры связанного с ожирением заболевания включают, но не  
ограничиваются ими: диабет, гипертензию, синдром резистентности к инсулину,  
дислипидемию, заболевание сердца, сердечно-сосудистое заболевание (включая  
атеросклероз, аномальные сердечные ритмы, аритмию, инфаркт миокарда,  
10 застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и  
стенокардию), инфаркт головного мозга, внутримозговое кровоизлияние,  
остеоартрит, метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени,  
неалкогольный стеатогепатит и тому подобное.

Кроме того, для лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного  
15 заболевания или рака соединение формулы (I) (например, соединение согласно  
любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его  
фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть  
введены в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами. Указанные  
дополнительные терапевтические агенты могут быть введены отдельно от  
20 соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в  
настоящем документе, или включены с таким ингредиентом в фармацевтическую  
композицию согласно настоящему раскрытию, такую как комбинированный  
лекарственный продукт с фиксированными дозами. В некоторых вариантах  
реализации указанные дополнительные терапевтические агенты представляют  
25 собой терапевтические агенты, которые, как известно или обнаружено, являются  
эффективными для лечения заболеваний, опосредованных CSF-1R или по меньшей  
мере частично CSF-1R, такие как другой ингибитор CSF-1R или соединение,  
активное в отношении другой мишени, связанной с конкретным заболеванием.  
Указанная комбинация может служить для повышения эффективности (например,  
30 посредством включения в указанную комбинацию соединения, усиливающего  
активность или эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически  
приемлемой соли, описанных в настоящем документе), уменьшения одного или

более побочных эффектов или снижения требуемой дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с противовоспалительными агентами.

Примеры противовоспалительного агента включают, но не ограничиваются ими, гормоны коры надпочечников (такие как флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, мометазона фуруат, триамцинолона ацетонид или будесонид), болезнь-модифицирующие агенты (такие как противомаларийные лекарственные средства, метотрексат, сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метронидазол, D-пеницилламин), нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (такие как ацетаминофен, аспирин, салицилат натрия, кромогликат натрия, салицилат магния, трисалицилат холина магния (choline magnesium trisalicylate), сальсалат, ибупрофен, напроксен, диклофенак, дифлунисал, этодолак, фенпрофен кальция, флурбипрофен, пироксикам, индометацин, кетопрофен, кеторолака трометамин, меклофенамовая кислота, меклофенамат натрия, мефенамовая кислота, набуметон, оксапрозин, фенилбутилнитрон (PBN), сулиндак или толметин), ингибиторы ЦОГ-2, ингибиторы синтеза/высвобождения цитокинов (такие как антитело к цитокину, антитело к рецептору цитокинов и т.д.).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с антинеопластическими агентами. Термин «антинеопластический агент» в контексте настоящего описания относится к любому агенту, который вводят субъекту, страдающему от рака, в целях лечения рака, и включает, но не ограничивается ими, радиотерапевтический агент, химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунных контрольных точек, терапевтический агент направленного действия и тому подобное.

Неограничивающие примеры ингибиторов или агонистов иммунных контрольных точек включают ингибиторы PD-1, например антитела к PD-1, такие

как пембролизумаб, ниволумаб и PDR001 (спартализумаб); ингибиторы PD-L1, например антитела к PD-L1, такие как атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб; ингибиторы CTLA-4, например антитела к CTLA-4, такие как ипилимумаб; и ингибиторы BTLA, ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM3, ингибиторы TIGIT, 5 ингибиторы VISTA, агонисты OX-40 и тому подобное.

Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотecin и их аналоги или метаболиты и доксорубин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубин и даунорубин); 10 алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепу, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин C и циклофосфамид); ДНК-интеркаляторы (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); ДНК-интеркаляторы и генераторы свободных радикалов, такие как блеомицин; нуклеозидные миметики (например, 5- 15 фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азацитидин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевину); паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047).

Неограничивающие примеры терапевтических агентов направленного 20 действия включают: ингибиторы протеинтирозинкиназы (такие как иматиниба мезилат и гефитиниб); ингибиторы протеасом (такие как бортезомиб); ингибиторы NF-κB, включая ингибиторы киназы IκB; ингибиторы IDO; ингибиторы A2AR; ингибиторы BRAF (такие как дабрафениб); ингибиторы MEK (такие как траметиниб); ингибиторы mTOR (такие как рапамицин); антитела к CD40 (такие 25 как APX005M, RO7009789); антитела, которые связываются с белками, сверхэкспрессируемыми при раке, для отрицательной регуляции клеточной репликации, такие как антитела к CD20 (такие как ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан и тозитумомаб), моноклональные антитела к Her2 (такие как трастузумаб), антитела к EGFR (такие как цетуксимаб) и антитела к VEGF (такие 30 как бевацизумаб); антиангиогенные лекарственные средства, такие как леналидомид; и другие ингибиторы таких белков или ферментов, которые, как известно, положительно регулируются, сверхэкспрессируются или активируются

при различных видах рака, и ингибирование которых может отрицательно регулировать клеточную репликацию.

### Примеры

5       Приведенные ниже примеры предназначены исключительно для иллюстрации, и их никоим образом не следует считать ограничивающими. Авторами настоящего изобретения были приложены усилия для обеспечения точности в отношении применяемых чисел (например, количеств, температуры и т.д.), однако ССДОТ  
10       следует понимать, что необходимо учитывать некоторые экспериментальные погрешности и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой массовые части, температура указана в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к нему. Все данные масс-спектрометрии (МС) были определены с помощью Agilent 6120 или Agilent 1100. Все данные ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены с применением аппарата для ЯМР  
15       Varian с рабочей частотой 400 МГц. Все реагенты, применяемые в настоящем изобретении, за исключением промежуточных соединений являются коммерчески доступными. Названия всех соединений за исключением реагентов образованы с помощью Chemdraw 18.0. Колоночную флэш-хроматографию проводят с применением обычной колонки с силикагелем, если не указано иное, или если это  
20       не противоречит контексту.

Если в любой из структур, раскрытых в настоящем документе, присутствует какой-либо атом со свободной валентностью (валентностями), свободный остаток (остатки) занят атомом (атомами) водорода, который опущен в целях удобства.

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

В следующих примерах используются сокращения:

AcOH	Уксусная кислота
Ac <sub>2</sub> O	Уксусный ангидрид
AcOK	Ацетат калия
BINAP	(±)-2,2'-Бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

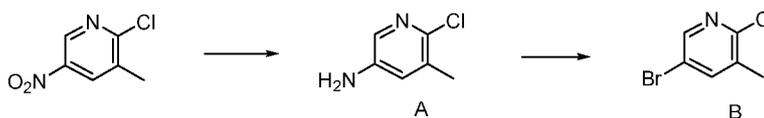
CuBr	Бромид меди
DIBAL-H	Гидрид диизобутилалюминия
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DMFA	N,N-диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
ДХМ	Дихлорметан
DMAA	N,N-диметилацетамид
ДХЭ	Дихлорэтан
ddH <sub>2</sub> O	Бидистиллированная вода
DMAP	4-Диметиламинопиридин
ЭА	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et <sub>3</sub> N	Триэтиламин
HATU	Гексафторфосфат <i>O</i> -(7-азобензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Пероксид водорода
<i>i</i> -PrOH	Изопропанол
LiAlH <sub>4</sub>	Алюмогидрид лития
MeOH	Метанол
MeI	Иодметан
Me <sub>4</sub> tBuXPhos	2-Ди- <i>трет</i> -бутилфосфин-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропилбифенил
MsCl	Метансульфонилхлорид
NaOH	Гидроксид натрия
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Тиосульфат натрия
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат натрия
NaOMe	Метоксид натрия
NaNH	Гидрид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMP	N-метил-2-пирролидон
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Бутиллитий

NH <sub>4</sub> Cl	Хлорид аммония
ПЭ	Петролейный эфир
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ацетат палладия
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорида и дихлорметана
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Тетра(трифенилфосфин)палладий
Pin <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	Бис(пинаколато)дибор
p-TsOH	<i>n</i> -Толуолсульфоновая кислота
t-BuOK	<i>трет</i> -Бутоксид калия
t-BuONa	<i>трет</i> -Бутоксид натрия
TBAF	Тетрабутиламмония фторид
TBSCl	<i>трет</i> -Бутилдиметилхлорсилан
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТЭА	Триэтиламин
XantPhos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
ПТСХ	Препаративная тонкослойная хроматография

### Пример 1

#### Получение промежуточных соединений

#### Промежуточное соединение 1: 5-бром-2-хлор-3-метилпиридин



5

(A) 6-хлор-5-метилпиридин-3-амин

В реакционную колбу последовательно вносили 2-хлор-3-метил-5-нитропиридин (2 г, 11,6 ммоль), железный порошок (2,6 г, 46,5 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (3,13 г, 58 ммоль), этанол (40 мл) и воду (10 мл), и полученную смесь нагревали до

10 100°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали;

добавляли воду; и полученную смесь подвергали экстракции посредством ЭА. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с

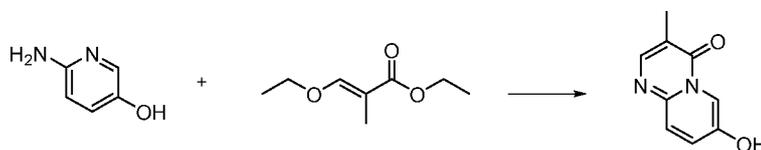
5 хаки. МС (m/z): 143,1 [M+H]<sup>+</sup>

(В) 5-бром-2-хлор-3-метилпиридин

В реакционную колбу последовательно вносили 6-хлор-5-метилпиридин-3-амин (600 мг, 4,2 ммоль), изопентилнитрит (1,97 г, 16,9 ммоль), CuBr (2,34 г, 16,9 ммоль) и ацетонитрил (20 мл), и полученную смесь нагревали до 70°C и

10 перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением смеси петролейный эфир:этилацетат = 4:1) с получением 600 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 205,9 [M+Na]<sup>+</sup>

15 **Промежуточное соединение 2: 7-гидрокси-3-метил-4H-пиrido[1,2-а]пиримидин-4-он**

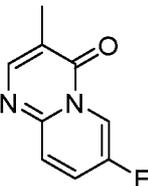


В реакционной колбе 6-аминопиридин-3-ол (3,3 г, 30,0 ммоль) и этил-(Е)-3-этокси-2-метилакрилат (9,5 г, 60,0 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50 мл), и

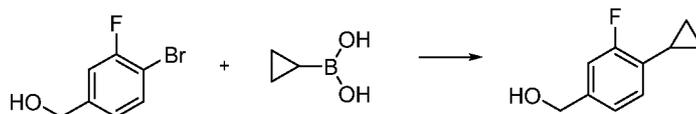
20 полученный реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 4,56 г

25 указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС (m/z): 177,0 [M+H]<sup>+</sup>

Следующие промежуточные соединения получали согласно методике получения промежуточного вещества 2 с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

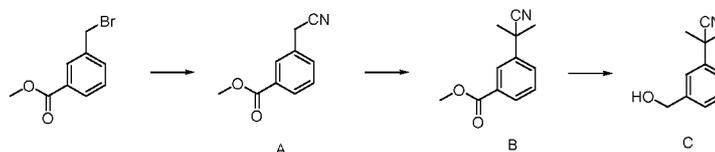
Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
34		179,1

**Промежуточное соединение 3: (4-циклопропил-3-фторфенил)метанол**



В реакционную колбу вносили 4-бром-3-фторбензиловый спирт (580 мг, 2,83 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (730 мг, 8,49 ммоль), ацетат палладия (63 мг, 0,28 ммоль), трициклогексилфосфин (79 мг, 0,28 ммоль), фосфат калия (1200 мг, 5,66 ммоль), толуол (40 мл) и воду (5 мл). Реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 266 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 149,1 [M-OH]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 4: 2-(3-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропаннитрил**



15 (A) метил-3-(цианометил)бензоат

В реакционную колбу вносили метил-3-(бромметил)бензоат (2290 мг, 10,0 ммоль), цианид натрия (735 мг, 15,0 ммоль), ДМФА (5 мл) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали при 75°C в течение 5 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры; затем добавляли воду (50 мл); и полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором, а затем

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1401 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества. МС (m/z): 176,1 [M+H]<sup>+</sup>

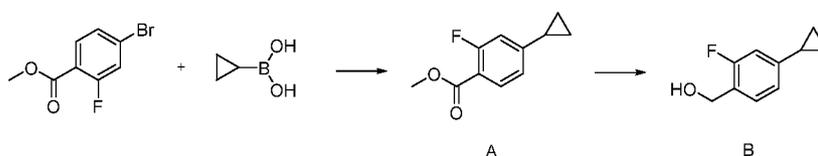
5 (В) метил-3-(2-цианопропан-2-ил)бензоат

В реакционной колбе метил-3-(цианометил)бензоат (1401 мг, 8,0 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл). На ледяной бане к реакционному раствору порциями добавляли гидрид натрия (960 мг, 24,0 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли иодметан (3406 мг, 1,5 мл, 24,0 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции добавляли воду (50 мл), и полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси петролейный эфир:этилацетат = 100:0-0:100) с получением 1260 мг указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого масла. МС (m/z): 204,1 [M+H]<sup>+</sup>

20 (С) 2-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропаннитрил

В реакционной колбе метил-3-(2-цианопропан-2-ил)бензоат (610 мг, 3,0 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл). На ледяной бане к реакционному раствору по каплям добавляли комплекс диметилсульфида борана (2 М, 4,5 мл, 9,0 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в течение еще 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем добавления метанола по каплям на ледяной бане. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 370 мг указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого масла. МС (m/z): 158,1 [M-OH]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 5: (4-циклопропил-2-фторфенил)метанол**



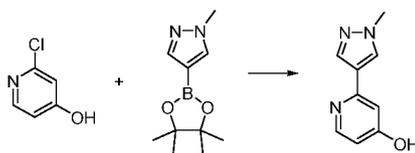
(A) метил-4-циклопропил-2-фторбензоат

В реакционную колбу вносили метил-4-бром-2-фторбензоат (2330 мг, 10,0 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (2577 мг, 30,0 ммоль), ацетат палладия (224 мг, 1,0 ммоль), трициклогексилфосфин (280 мг, 1,0 ммоль), фосфат калия (4240 мг, 20,0 ммоль), толуол (60 мл) и воду (10 мл). Реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1760 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 195,1 [M-OH]<sup>+</sup>

(B) (4-циклопропил-2-фторфенил)метанол

В реакционной колбе метил-4-циклопропил-2-фторбензоат (971 мг, 4,0 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл). На ледяной бане к реакционному раствору порциями добавляли LiAlH<sub>4</sub> (455 мг, 12,0 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в течение еще 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем добавления метанола по каплям на ледяной бане. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 430 мг указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого масла. МС (m/z): 149,1 [M-OH]<sup>+</sup>

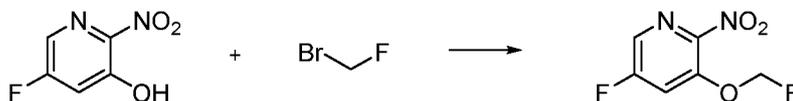
**Промежуточное соединение 6: 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ол**



В атмосфере азота 2-хлорпиридин-4-ол (388 мг, 3,0 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1248 мг, 6,0 ммоль), карбонат калия (829 мг, 6,0 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (110 мг, 0,15 ммоль), диоксан (20 мл) и воду (5 мл) вносили в реакционную колбу, и полученный реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 15

часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 250 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 176,1[M+H]<sup>+</sup>

5 **Промежуточное соединение 7: 5-фтор-3-(фторметокси)-2-нитропиридин**



В реакционную колбу вносили 5-фтор-2-нитропиридин-3-ол (474 мг, 3,0 ммоль), бромфторметан (373 мг, 3,3 ммоль), карбонат калия (498 мг, 3,6 ммоль) и ДМФА (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов.

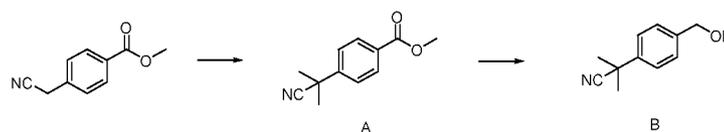
10 После завершения реакции добавляли воду (20 мл), и полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 520 мг  
15 указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 191,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 8: 5-бром-2-хлорникотинитрил**



В реакционной колбе 2-амино-5-бромникотинитрил (1000 мг, 5,05 ммоль)  
20 растворяли в концентрированной хлороводородной кислоте (10 мл). На ледяной бане к реакционному раствору по каплям добавляли водный раствор нитрита натрия (418 мг, 6,06 ммоль нитрита натрия, растворенного в 3 мл воды). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в течение еще 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до 0°C, а затем  
25 к реакционному раствору медленно добавляли 100 мл воды. Реакционный раствор фильтровали, а затем твердое вещество промывали водой и сушили с получением 900 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 217,0, 219,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 9: 2-(4-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропаннитрил**



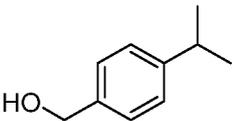
(А) метил-4-(2-цианопропан-2-ил)бензоат

В реакционной колбе метил-4-(2-цианометил)бензоат (1752 мг, 10,0 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл), а затем к полученному реакционному раствору порциями добавляли гидрид натрия (880 мг, 22,0 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение получаса, а затем к реакционному раствору по каплям добавляли иодметан (1,37 мл, 22,0 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 часов. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл); проводили разделение жидкости; и водную фазу дважды подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1600 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 204,1 [M+H]<sup>+</sup>

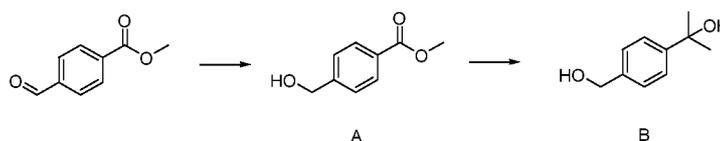
(В) 2-(4-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропаннитрил

В атмосфере азота метил-4-(2-цианопропан-2-ил)бензоат (1600 мг, 7,87 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл) в реакционной колбе. На ледяной бане к реакционному раствору по каплям добавляли DIBAL-H (10,5 мл, 15,7 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в течение еще 2 часов на ледяной бане. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1050 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z+Na): 198,1 [M+H]<sup>+</sup>

Следующее промежуточное соединение получали согласно методике получения промежуточного вещества 9 на стадии (В) с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
36		133,1 [M-OH]

**Промежуточное соединение 10: 2-(4-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-ол**



(A) метил-4-(гидроксиметил)бензоат

5 В реакционной колбе метил-4-формилбензоат (1642 мг, 10,0 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и к полученному реакционному раствору порциями добавляли боргидрид натрия на ледяной бане. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем добавления к

10 реакционному раствору воды (5 мл) по каплям на ледяной бане. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1600 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 189,1 [M+Na]<sup>+</sup>

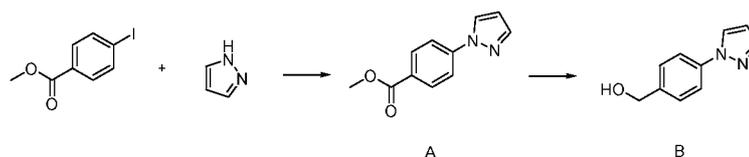
15 (B) 2-(4-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-ол

В атмосфере азота метил-4-(гидроксиметил)бензоат (1600 мг, 9,62 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл) в реакционной колбе. На ледяной бане к реакционному раствору по каплям добавляли метилмагнийбромид (14,5 мл, 28,9 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор

20 перемешивали в течение еще 2 часов на ледяной бане. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1400 мг указанного в заголовке

25 продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z+Na): 189,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 11: (4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)метанол**



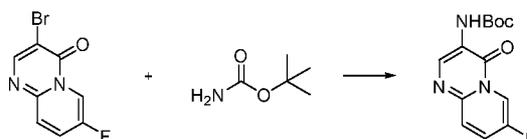
(A) метил-4-(1H-пиразол-1-ил)бензоат

В реакционную колбу вносили метил-4-иодбензоат (1048 мг, 4,0 ммоль),  
5 пиразол (544 мг, 8,0 ммоль), карбонат цезия (1303 мг, 4,0 ммоль), оксид меди (32 мг,  
0,4 ммоль), ацетилацетонат железа (III) (424 мг, 1,2 ммоль) и ДМФА (10 мл), и  
полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15  
часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной  
температуры, а затем добавляли этилацетат (20 мл). Смесь фильтровали, и  
10 полученное твердое вещество промывали этилацетатом. После концентрирования  
фильтрата остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при  
элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с  
получением 557 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества. МС  
(m/z): 203,1 [M+H]<sup>+</sup>

15 (B) (4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)метанол

В реакционной колбе метил-4-(1H-пиразол-1-ил)бензоат (557 мг, 2,76 ммоль)  
растворяли в безводном тетрагидрофуране (25 мл). На ледяной бане к  
реакционному раствору порциями добавляли алюмогидрид лития (314 мг, 8,28  
ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в  
20 течение еще 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем  
добавления метанола по каплям на ледяной бане. Реакционный раствор  
концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии  
(при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с  
получением 390 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 175,1 [M+H]<sup>+</sup>

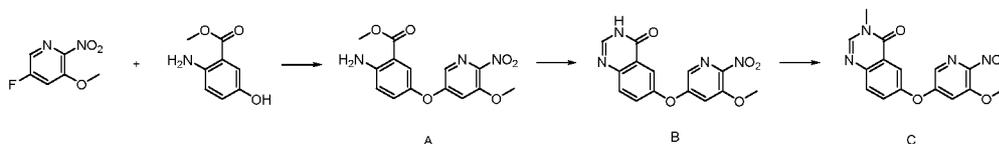
25 **Промежуточное соединение 12: трет-бутил-(7-фтор-4-оксо-4H-пиридо[1,2-  
а]пиримидин-3-ил)карбамат**



В реакционную колбу вносили 3-бром-7-фтор-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-  
он (486 мг, 2,0 ммоль), трет-бутилкарбамат (468 мг, 4,0 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91 мг,

0,1 ммоль), карбонат цезия (716 мг, 2,2 ммоль), Xantphos (116 мг, 0,2 ммоль) и диоксан (20 мл); и в атмосфере азота полученный реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 490 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 280,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 13: 6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)-3-метилхиназолин-4(3H)-он**



10

(A) метил-2-амино-5-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)бензоат

В реакционную колбу вносили 5-фтор-3-метокси-2-нитропиридин (516 мг, 3,0 ммоль), метил-2-амино-5-гидроксибензоат (502 мг, 3,0 ммоль), карбонат калия (829 мг, 6,0 ммоль) и ДМФА (10 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов.

15 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры; затем добавляли воду (50 мл); и полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 900 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 320,0 [M+H]<sup>+</sup>

20

(B) 6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)хиназолин-4(3H)-он

В реакционной колбе метил-2-амино-5-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)бензоат (900 мг, 2,82 ммоль) суспендировали в смешанном растворителе, состоявшем из муравьиной кислоты (5 мл) и формамида (5 мл), и полученный реакционный раствор нагревали при 135°C в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду (100 мл) и этилацетат (50 мл); проводили разделение жидкости; и водную фазу дважды подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол =

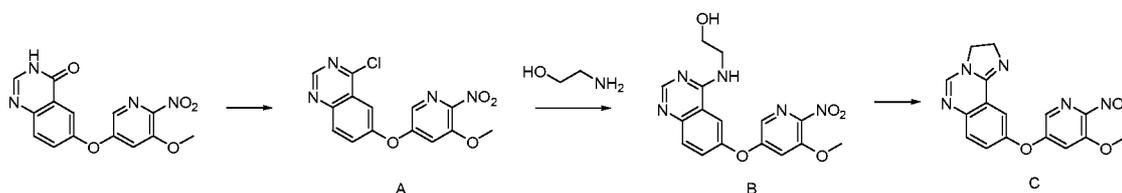
30

100:0-0:100) с получением 720 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 315,0 [M+H]<sup>+</sup>

(С) 6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)-3-метилхиназолин-4(3H)-он

В реакционную колбу вносили 6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)хиназолин-4(3H)-он (314 мг, 1,0 ммоль), иодметан (170 мг, 1,2 ммоль), карбонат калия (138 мг, 1,0 ммоль) и ДМФА (3 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), и полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (20 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 300 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 329,0 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Промежуточное соединение 14: 9-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин**



(А) 4-хлор-6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)хиназолин

В реакционной колбе 6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)хиназолин-4(3H)-он (157 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в оксихлориде фосфора (5 мл), и полученный реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением 166 мг указанного в заголовке продукта, который сразу применяли в реакции на следующей стадии. МС (m/z): 333,0 [M+H]<sup>+</sup>

25 (В) 2-((6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)хиназолин-4-ил)амино)этан-1-ол

В реакционную колбу вносили 4-хлор-6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)хиназолин (166 мг, 0,5 ммоль), этаноламин (153 мг, 2,5 ммоль) и диоксан (15 мл). Реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением

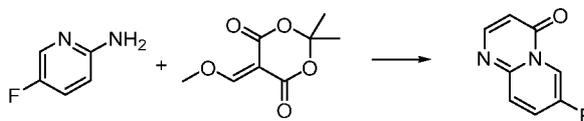
градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 120 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 358,0 [M+H]<sup>+</sup>

(С) 9-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин

5 В реакционной колбе 2-((6-((5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)хиназолин-4-ил)амино)этан-1-ол (120 мг, 0,335 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл), и к полученному реакционному раствору по каплям добавляли раствор тионилхлорида (0,2 мл) в дихлорметане (2 мл) на ледяной бане. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2

10 часов. Реакционный раствор гасили водой и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 90 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 340,1[M+H]<sup>+</sup>

15 **Промежуточное соединение 15: 7-фтор-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он**



В атмосфере азота 5-фтор-2-аминопиридин (1,12 г, 10 ммоль), 5-(метоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (2,05 г, 11 ммоль) и диоксан (20 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь

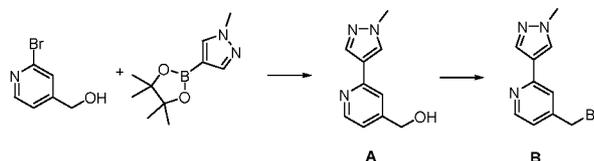
20 нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли петролейный эфир (60 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и фильтровали. Твердое вещество промывали петролейным эфиром и сушили, а затем добавляли дифениловый эфир (20 мл). В атмосфере азота смесь нагревали до кипения с

25 обратным холодильником и перемешивали в течение получаса. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли петролейный эфир (60 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем фильтровали. Твердое вещество промывали петролейным эфиром, сушили, а затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента

30 смеси дихлорметан:метанол = 100:0-90:10) с получением 800 мг указанного в

заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 165,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 16: 4-(бромметил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин**



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

В атмосфере азота (2-бромпиридин-4-ил)метанол (1,88 г, 10 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (2,5 г, 12 ммоль), карбонат калия (2,76 г, 20 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (702 мг, 1 ммоль) и смесь

10 диоксан/вода (30 мл/6 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) и колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси

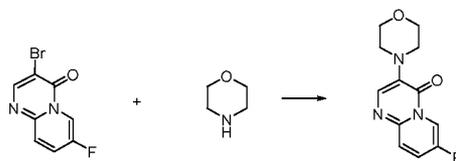
15 дихлорметан:метанол = 100:0-90:10) с получением 1,5 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 190,1 [M+H]<sup>+</sup>

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

20 В атмосфере азота (2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метанол (1,5 г, 7,9 ммоль), тетрабромметан (3,94 г, 11,9 ммоль) и дихлорметан (50 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, а затем порциями добавляли трифенилфосфин (3,1 г, 11,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси петролейный эфир:этилацетат = 100:0-0:100) и колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол =

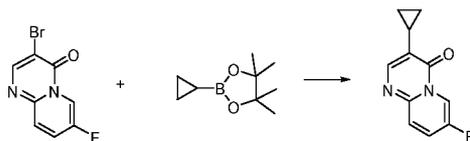
25 100:0-0:100) с получением 1,0 г указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла. МС (m/z): 252,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 17: 7-фтор-3-морфолино-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он**



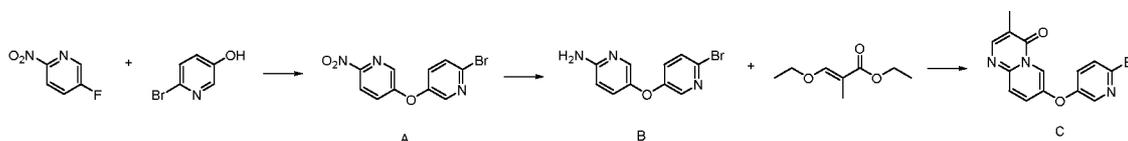
В атмосфере азота 3-бром-7-фтор-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (140 мг, 0,58 ммоль), морфолин (76 мг, 0,87 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 мг, 0,06 ммоль), BINAP (68 мг, 0,11 ммоль), *t*-BuONa (85 мг, 0,87 ммоль) и толуол (8 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 часов. После концентрирования реакционный раствор очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси дихлорметан:метанол = 100:0-20:1) с получением 80 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 250,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 18: 3-циклопропил-7-фтор-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он**



В атмосфере азота 3-бром-7-фтор-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (200 мг, 0,83 ммоль), 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (208 мг, 1,24 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (18 мг, 0,08 ммоль), трициклогексилфосфин (45 мг, 0,16 ммоль), фосфат калия (530 мг, 2,48 ммоль), толуол (8 мл) и воду (1 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 24 часов. После концентрирования реакционный раствор очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением 40 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 205,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 19: 7-((6-бромпиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он**



(A) 2-бром-5-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин

5-Фтор-2-нитропиридин (1,42 г, 10,0 ммоль), 6-бромпиридин-3-ол (1,74 г, 10,0 ммоль), карбонат калия (2,76 г, 20,0 ммоль) и ДМФА (20 мл) вносили в реакционную колбу. Смесь нагревали при 100°C в течение 15 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры; затем добавляли воду (100 мл); и  
5 полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным соевым раствором, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 2,5 г указанного в заголовке продукта в  
10 виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 296,0, 298,0 [M+H]<sup>+</sup>

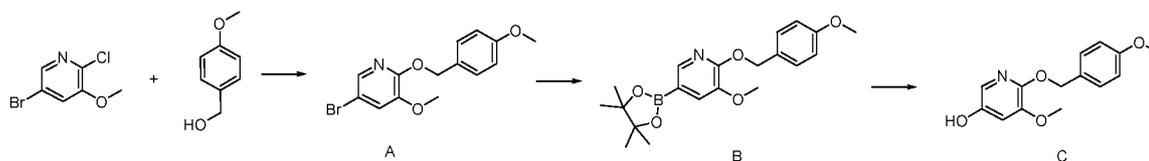
(B) 5-((6-бромпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин

2-Бром-5-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин (2,5 г, 8,4 ммоль), железный порошок (1,88 г, 33,6 ммоль), хлорид аммония (2,25 г, 42,0 ммоль), этанол (80 мл) и воду (20 мл) вносили в реакционную колбу, и полученный реакционный раствор  
15 нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор фильтровали, и твердое вещество промывали метанолом. После концентрирования полученного фильтрата остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с  
20 получением 2,25 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 266,0, 268,0 [M+H]<sup>+</sup>

(C) 7-((6-бромпиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

5-((6-Бромпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-амин (2,25 г, 8,45 ммоль), этил-(Е)-3-этокси-2-метилакрилат (2,7 г, 16,9 ммоль) и уксусную кислоту (20 мл) вносили в  
25 реакционную колбу, и полученный реакционный раствор нагревали при 120°C в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 2,5 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z):  
30 332,0, 334,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 20: 5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-**



(A) 5-бром-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)пиридин

В реакционную колбу последовательно вносили 5-бром-2-хлор-3-метоксипиридин (500 мг, 2,26 ммоль), (4-метоксифенил)метанол (342 мг, 2,48 ммоль) и ДМФА (10 мл), а затем добавляли NaH (108 мг, 2,71 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду, и полученную смесь подвергали экстракции посредством ЭА. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением 600 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 346,0 [M+Na]<sup>+</sup>

(B) 3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин

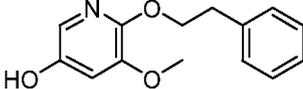
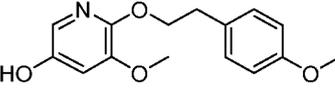
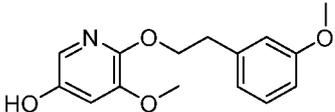
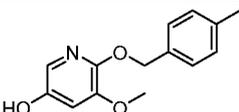
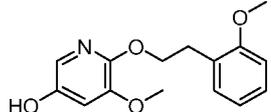
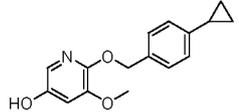
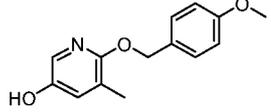
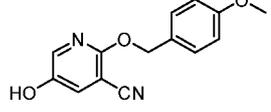
В атмосфере азота 5-бром-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)пиридин (500 мг, 1,54 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (588 мг, 2,32 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (113 мг, 0,15 ммоль), ацетат калия (455 мг, 4,64 ммоль) и диоксан (15 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 часов. После концентрирования реакционный раствор очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением 450 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 372,2 [M+Na]<sup>+</sup>

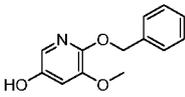
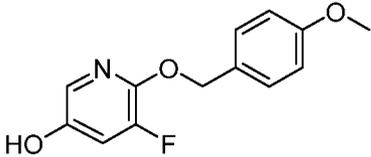
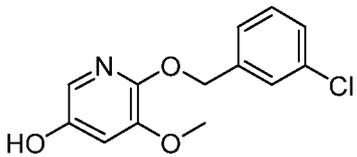
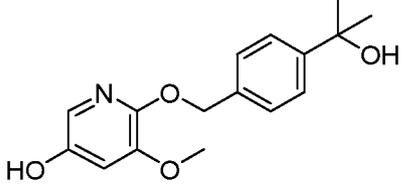
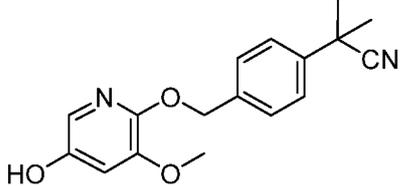
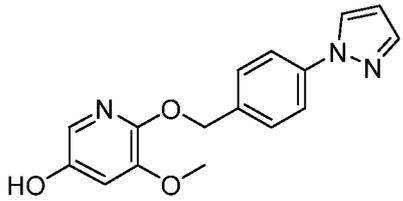
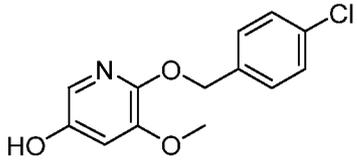
(C) 5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ол

В реакционную колбу последовательно вносили 3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (371 мг, 1 ммоль), NaOH (80 мг, 2 ммоль), ТГФ (5 мл) и воду (1 мл), а затем добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, и полученную смесь подвергали экстракции посредством ЭА. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и

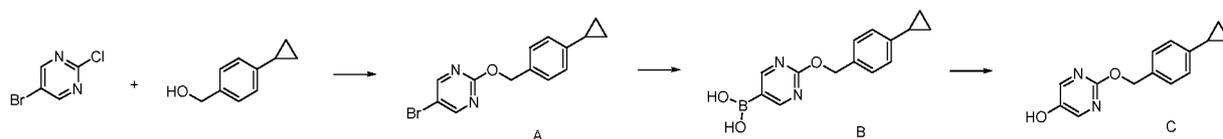
фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением 200 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 284,1 [M+Na]<sup>+</sup>

- 5 Следующие промежуточные соединения получали согласно методике получения промежуточного вещества 20 с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
21		246,1
22		276,1
23		276,1
24		246,1
25		276,1
26		272,1
27		246,1
28		255,1[M-1]

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
35		232,1
37		272,1[M+Na]
38		266,1
39		290,0
40		299,1
41		298,1
47		266,1

Промежуточное соединение 29: 2-((4-циклопропилбензил)окси)пиримидин-5-



(A) 5-бром-2-((4-циклопропилбензил)окси)пиримидин

В реакционную колбу последовательно вносили 5-бром-2-хлорпиримидин (192 мг, 1 ммоль), (4-циклопропилфенил)метанол (148 мг, 1 ммоль) и ДМФА (5 мл),  
 5 а затем добавляли NaH (48 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и полученную смесь подвергали экстракции посредством ЭА. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с  
 10 получением 300 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 304,9[M+1]<sup>+</sup>

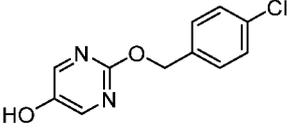
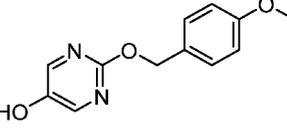
(B) 2-((4-циклопропилбензил)окси)пиримидин-5-ил)бороновая кислота

В атмосфере азота 5-бром-2-((4-циклопропилбензил)окси)пиримидин (220 мг, 0,72 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (275 мг, 1,08 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (53 мг, 0,07 ммоль), ацетат калия (212 мг, 2,17 ммоль) и диоксан (8 мл) последовательно вносили в  
 15 реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением 180 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества  
 20 белого цвета. МС (m/z): 271,1[M+1]<sup>+</sup>

(C) 2-((4-циклопропилбензил)окси)пиримидин-5-ол

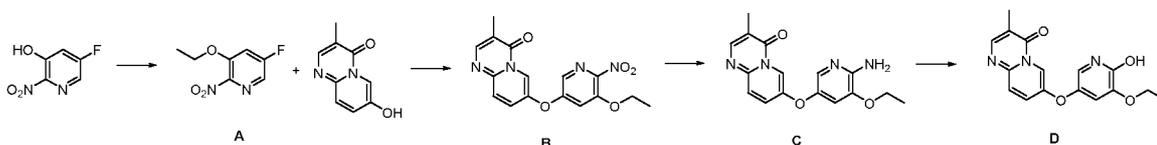
В реакционную колбу последовательно вносили 2-((4-циклопропилбензил)окси)пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (180 мг, 0,67 ммоль), NaOH (60 мг, 1,33 ммоль), ТГФ (10 мл) и воду (2 мл), а затем добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 мл).  
 25 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, и полученную смесь подвергали экстракции посредством ЭА. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с  
 30 получением 120 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 243,1 [M+1]<sup>+</sup>

Следующие промежуточные соединения получали согласно методике получения промежуточного вещества 29 с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
30		237,0
31		233,1

5

**Промежуточное соединение 32: 7-((5-этокси-6-гидроксипиридин-3-ил)окси)-3-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он**



(A) 3-этокси-5-фтор-2-нитропиридин

10 В атмосфере азота 5-фтор-2-нитропиридин-3-ол (1 г, 6,3 ммоль), иодэтен (0,8 мл, 10 ммоль), карбонат калия (1,38 г, 10 ммоль) и ДМФА (15 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (60 мл), перемешивали в течение 1 часа и фильтровали.

15 Твердое вещество промывали водой и сушили с получением 850 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 187,0 [M+H]<sup>+</sup>

(B) 7-((5-этокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)-3-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

20 В атмосфере азота 3-этокси-5-фтор-2-нитропиридин (850 мг, 4,6 ммоль), 7-гидрокси-3-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (810 мг, 4,6 ммоль), карбонат цезия (2,25 г, 6,9 ммоль) и ДМФА (10 мл) последовательно вносили в реакционную

колбу, и полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (60 мл), и дважды подвергали экстракции этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси дихлорметан:метанол = 100:0-90:10) с получением 900 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества черного цвета. МС (m/z): 343,1 [M+H]<sup>+</sup>

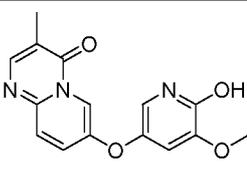
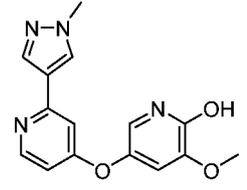
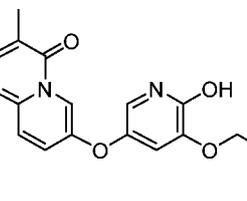
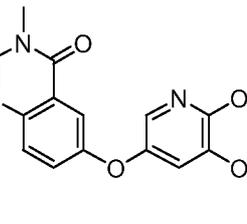
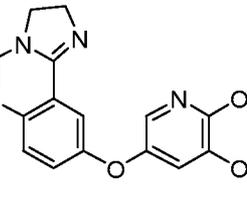
(C) 7-((6-амино-5-этоксипиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

В атмосфере азота 7-((5-этокси-6-нитропиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (900 мг, 2,6 ммоль), железный порошок (582 мг, 10,4 ммоль), хлорид аммония (695 мг, 13 ммоль) и смесь этанол/вода (16 мл/4 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор фильтровали, и твердое вещество промывали метанолом. После концентрирования полученного фильтрата остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода (+0,05% муравьиной кислоты):метанол = 100:0-0:100) с получением 550 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 313,1 [M+H]<sup>+</sup>

(D) 7-((5-этокси-6-гидроксипиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

В атмосфере азота 7-((6-амино-5-этоксипиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (550 мг, 1,76 ммоль), водный раствор серной кислоты (10 мл, 20% (масс.)) и нитрит натрия (242 мг, 3,5 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования реакционный раствор очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 500 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z): 314,1 [M+H]<sup>+</sup>

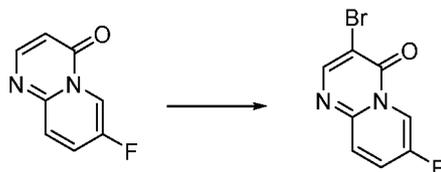
Следующие промежуточные соединения получали согласно методике получения промежуточного вещества 32 с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

<b>Промежуточное соединение</b>	<b>Структурная формула</b>	<b>МС (M+H)<sup>+</sup></b>
33		300,0
42		299,1
43		318,1
44*		300,0
45*		311,1
46		269,1

\*: Промежуточные соединения 44 и 45 получали согласно методике получения промежуточного соединения 32 на стадиях (С) и (D) с применением промежуточных соединений 13 и 14 в качестве исходных веществ, соответственно.

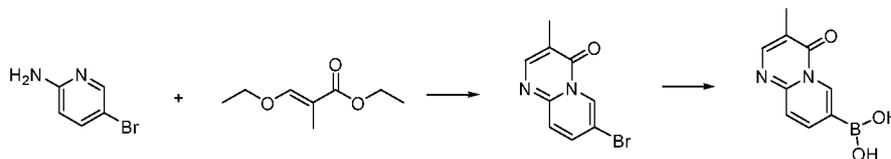
5 Промежуточное соединение 48: 3-бром-7-фтор-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-

он



7-Фтор-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (920 мг, 5,6 ммоль), *N*-  
бромсукцинимид (998 мг, 5,6 ммоль) и ДМФА (20 мл) вносили в реакционную  
10 колбу, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной  
температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (30 мл)  
и этилацетат (40 мл). Отделяли органические фазы, и водную фазу подвергали  
экстракции этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали  
насыщенным солевым раствором, а затем концентрировали. Остаток очищали с  
15 помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением  
градиента смеси петролейный эфир:этилацетат = 100:0-0:100) с получением 1,1 г  
указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z):  
244,0 [M+H]<sup>+</sup>

Промежуточное соединение 49: (3-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-7-  
ил)бороновая кислота



(A) 7-бром-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

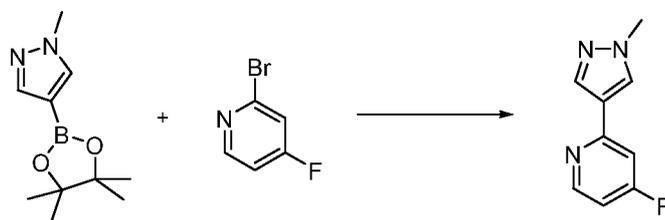
5-Бромпиримидин-2-амин (1,0 г, 5,78 ммоль), этил-3-этокси-2-метилакрилат (1,0  
г, 6,36 ммоль) и уксусную кислоту (30 мл) вносили в реакционную колбу, и  
25 полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение  
ночи. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью  
колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента

смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1,23 г продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 239,1 [M+H]<sup>+</sup>

(В) (3-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-7-ил)бороновая кислота

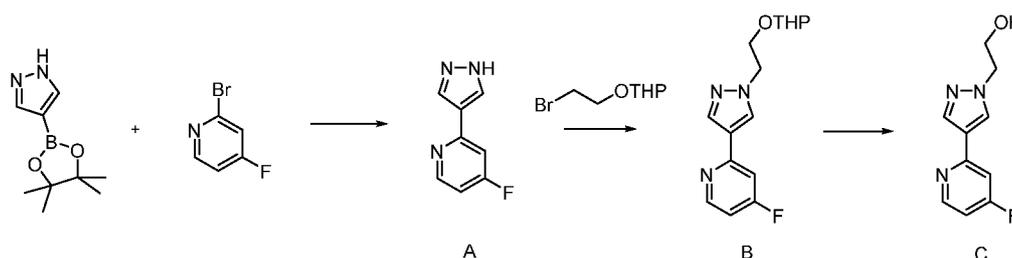
7-Бром-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (1,23 г, 5,14 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>  
5 (1,96 г, 7,716 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (420 мг, 0,51 ммоль), KOAc (1,51 г, 15,43 ммоль) и диоксан (40,0 мл) вносили в реакционную колбу и перемешивали при 100°С в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 766 мг продукта в виде  
10 твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 205,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 50: 4-фтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин**



2-Бром-4-фторпиридин (528 мг, 3,0 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-  
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (936 мг, 4,5 ммоль), карбонат калия (829 мг,  
15 6,0 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (110 мг, 0,15 ммоль), диоксан (20 мл) и воду (5 мл) вносили в реакционную колбу. В атмосфере азота реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с  
20 применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 450 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 178,2[M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 51: 2-(4-(4-фторпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ол**



25

(A) 4-фтор-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин

Указанный в заголовке продукт получали согласно методике получения промежуточного соединения 50 с применением соответствующих исходных веществ и реагентов. МС (m/z): 164,2 [M+H]<sup>+</sup>

(B) 4-фтор-2-(1-(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)-1*H*-пиразол-4-

5 ил)пиридин

В реакционной колбе 4-фтор-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин (420 мг, 2,57 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл). К реакционному раствору порциями добавляли гидрид натрия (113 мг, 2,82 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. Затем 2-(2-

10 бромэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран (565 мг, 2,7 ммоль) растворяли в 2 мл ДМФА, а затем по каплям добавляли к реакционному раствору. После завершения

добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакции реакционный раствор

15 концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии

(при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 630 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества

бледно-желтого цвета. МС (m/z): 292,2 [M+H]<sup>+</sup>

(C) 2-(4-(4-фторпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ол

В реакционной колбе 4-фтор-2-(1-(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин (630 мг, 2,16 ммоль) и хлористоводородную кислоту (1 мл) растворяли в метаноле (10 мл). После завершения добавления реакционный

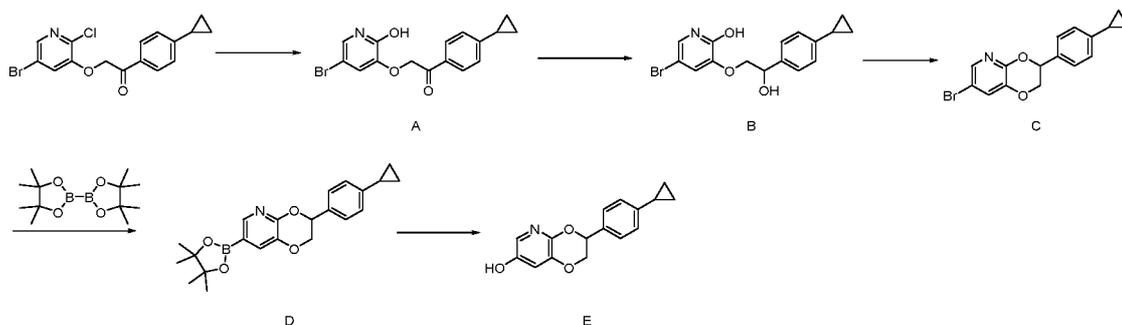
25 раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением

градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 400 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z):

208,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 52: 3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-**

**[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ол**



(A) 2-((5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)окси)-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-он  
2-((5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-он (366

5 мг, 1,0 ммоль), ацетат натрия (820 мг, 10,0 ммоль) и уксусную кислоту (15 мл)  
вносили в пробирку для обработки микроволновым излучением объемом 20 мл.  
Смесь подвергали реакции в микроволновом реакторе, и реакционную смесь  
нагревали при 160°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционный  
раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной  
флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси  
10 вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 210 мг твердой смеси белого цвета. МС  
(m/z): 348,0, 350,0 [M+H]<sup>+</sup>

(B) 5-бром-3-(2-(4-циклопропилфенил)-2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ол

В реакционной колбе 2-((5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)окси)-1-(4-  
циклопропилфенил)этан-1-он (210 мг, 0,60 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), а  
15 затем порциями добавляли боргидрид натрия (246 мг, 1,20 ммоль) на ледяной бане.  
После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной  
температуре в течение 2 часов. рН реакционного раствора с помощью  
разбавленной хлористоводородной кислоты доводили до значения примерно 5-6.  
Реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью  
20 колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента  
смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 180 мг указанного в заголовке  
продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z-H<sub>2</sub>O): 332,2, 334,2  
[M+H]<sup>+</sup>

(C) 7-бром-3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

25 В реакционную колбу последовательно вносили 5-бром-3-(2-(4-  
циклопропилфенил)-2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ол (180 мг, 0,51 ммоль),  
трифенилфосфин (268 мг, 1,02 ммоль), безводный тетрагидрофуран (20 мл) и  
диизопропилазодикарбоксилат (206 мг, 1,02 ммоль), и полученный реакционный

раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл). Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 130 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS (m/z): 332,2, 334,2 [M+H]<sup>+</sup> (D) 3-(4-циклопропилфенил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

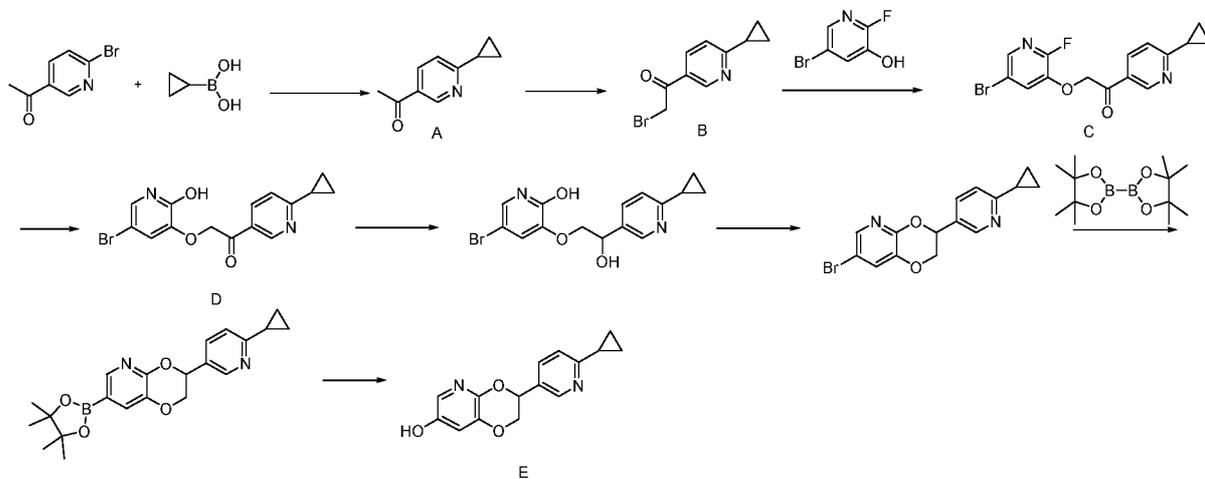
В атмосфере азота 7-бром-3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (130 мг, 0,391 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (199 мг, 0,782 ммоль), ацетат калия (77 мг, 0,782 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24 мг, 0,04 ммоль) и диоксан (30 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали, и добавляли этилацетат (100 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, и указанный неочищенный продукт сразу применяли в реакции на следующей стадии. MS (m/z): 380,0 [M+H]<sup>+</sup>

(E) 3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол

Неочищенное вещество (148 мг, 0,39 ммоль), полученное на предыдущей стадии, ТГФ (5 мл) и водный раствор гидроксида натрия (31 мг гидроксида натрия, растворенного в 2 мл воды) вносили в реакционную колбу, а затем пероксид водорода (1 мл, 30% масс.) добавляли по каплям на ледяной бане. После нагревания до комнатной температуры смесь перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения на ледяной бане по каплям добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Смесь перемешивали в течение 5 минут и концентрировали после того, как с помощью иодкрахмальной индикаторной бумаги было обнаружено отсутствие пероксида. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси петролейный эфир:этилацетат = 100:0-0:100) с получением 86 мг указанного

в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 270,0  
[M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 53: 3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол**



5

(A) 1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этан-1-он

В реакционную колбу вносили 1-(6-бромпиридин-3-ил)этан-1-он (8,0 г, 40,0 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (10,3 г, 120,0 ммоль), ацетат палладия (450 мг, 2,0 ммоль), трициклогексилфосфин (1,12 г, 4,0 ммоль), фосфат калия (17 г, 80,0 ммоль), толуол (150 мл) и воду (30 мл). Реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 4,8 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 162,2 [M+H]<sup>+</sup>

15

(B) 2-бром-1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этан-1-он

В реакционную колбу вносили 1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этан-1-он (3,22 г, 20,0 ммоль) и раствор бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (20 мл). К полученной смеси по каплям добавляли жидкий бром (3,2 г, 20,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбонатом натрия. Затем смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол =

25

100:0-0:100) с получением 4,3 г продукта в виде бледно-желтого масла. МС (m/z): 240,0, 242,0 [M+H]<sup>+</sup>

(C) 2-((5-бром-2-фторпиридин-3-ил)окси)-1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этан-1-он

5 В реакционной колбе 5-бром-2-фторпиридин-3-ол (3436 мг, 17,9 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл). К реакционному раствору порциями добавляли гидрид натрия (716 мг, 17,9 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. Затем 2-бром-1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этан-1-он (4300 мг, 17,9 ммоль) растворяли в 10 5 мл ДМФА, а затем по каплям добавляли к реакционному раствору. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (100 мл), и полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (200 мл).

Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным соевым 15 раствором, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 4,65 г указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 367,0, 369,0 [M+H]<sup>+</sup>

(D) 2-((5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)окси)-1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этан-1-он

2-((5-Бром-2-фторпиридин-3-ил)окси)-1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этан-1-он (4,65 г, 13,2 ммоль), ацетат натрия (10,82 г, 132,0 ммоль) и уксусную кислоту (100 мл) вносили в реакционную колбу. Смесь нагревали при 140°C в течение 10 25 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 3,1 г твердой смеси белого цвета. МС (m/z): 349,0, 351,0 [M+H]<sup>+</sup>

(E) 3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол

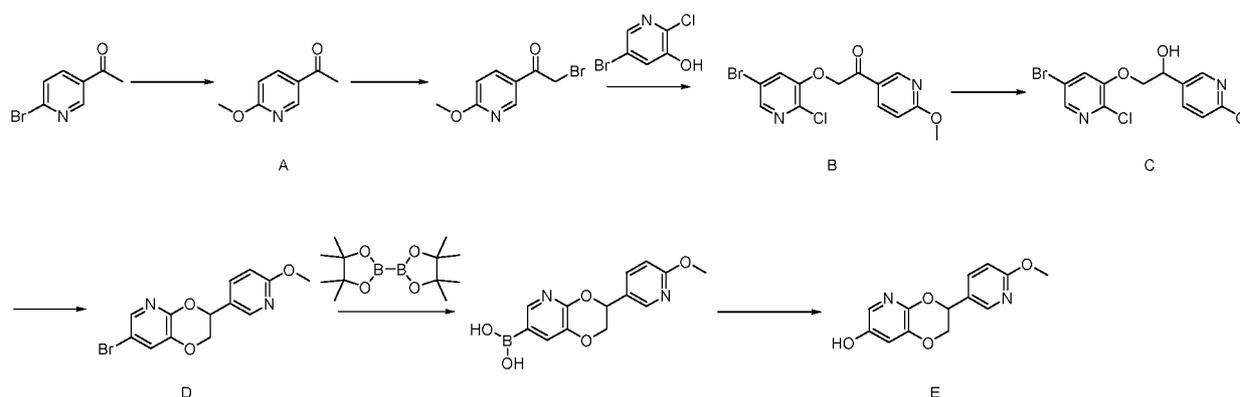
Указанный в заголовке продукт получали согласно методике получения 30 промежуточного соединения 52 на стадиях (B)-(E) с применением соответствующих исходных веществ и реагентов. МС (m/z): 271,2 [M+H]<sup>+</sup>

Следующее промежуточное соединение получали согласно методике получения промежуточного вещества 53 на стадиях (С)-(Е) с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
54		260,1

5

**Промежуточное соединение 55: 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-в]пиридин-7-ол**



(A) 1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-он

10 В реакционную колбу вносили 1-(6-бромпиридин-3-ил)этан-1-он (3,20 г, 16,0 ммоль), метанол (30 мл) и метоксид натрия (1,70 г, 32,0 ммоль). В атмосфере азота смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали, добавляли воду (30 мл), а затем дважды подвергали экстракции

15 этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (30 мл). Полученную органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали с получением 2,4 г твердого вещества светло-желтого цвета. МС (m/z): 152,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) 2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-он

Указанный в заголовке продукт получали согласно методике получения промежуточного соединения 53 на стадиях (B) и (C) с применением соответствующих исходных веществ и реагентов. МС (m/z): 357,0 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) 2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол

5 2-((5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-он (3,0 г, 8,4 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (45 мл) вносили в реакционную колбу. В атмосфере азота смесь охлаждали до -10°C, и добавляли боргидрид натрия (159 мг, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при -10°C. Реакционный раствор гасили путем добавления по каплям 5 мл воды и

10 концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:ацетонитрил = 100:0-0:100) и колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси дихлорметан:метанол = 100:0-90:10) с получением 1,8 г твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 359,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (D) 7-бром-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

2-((5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол

(1,80 г, 7,5 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (60 мл) вносили в реакционную колбу. В атмосфере азота смесь охлаждали до -70°C, и по каплям добавляли КНМДС (7,5 мл, 1 М в растворе тетрагидрофурана). Полученную смесь медленно

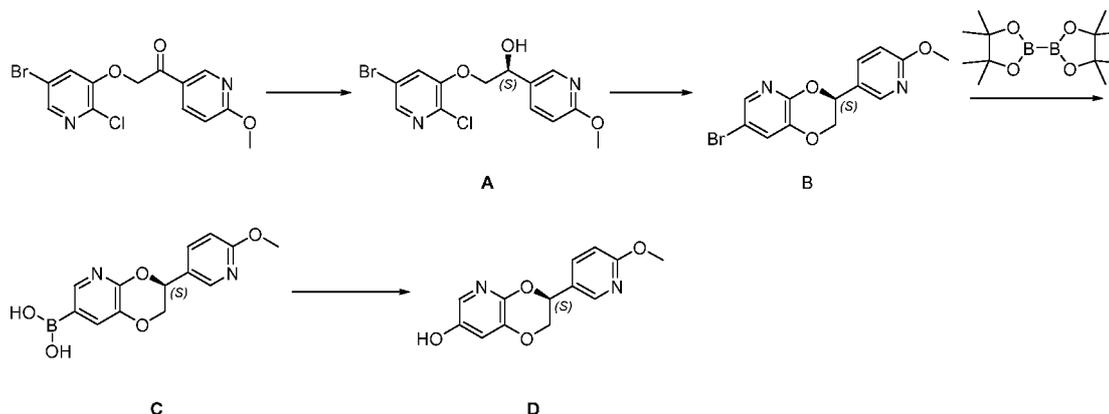
20 нагревали до -20°C, а затем перемешивали в течение 3 часов при температуре от -20°C до 0°C. Реакционный раствор гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (60 мл). После концентрирования органической фазы полученный остаток очищали с

25 помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода (0,1% муравьиной кислоты):ацетонитрил = 100:0-0:100) и колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси дихлорметан:метанол = 100:0-90:10) с получением 870 мг твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 323,0 [M+H]<sup>+</sup>.

(E) 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол

30 Указанный в заголовке продукт получали согласно методике получения промежуточного соединения 52 на стадиях (D) и (E) с применением соответствующих исходных веществ и реагентов. МС (m/z): 261,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 56: (S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол**



(A) (S)-2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол

5 В атмосфере азота к муравьиной кислоте (0,75 мл, 20 ммоль) по каплям добавляли триэтиламин (1,1 мл, 8,0 ммоль) при температуре ниже 25°C. 2-((5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-он (1,50 г, 4,2 ммоль), этилацетат (100 мл) и RuCl(*n*-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] (320 мг, 0,5 ммоль, CAS: 192139-92-7) вносили в реакционную колбу, а затем по каплям добавляли

10 смесь триэтиламина и муравьиной кислоты, упомянутую выше. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (60 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (60 мл) и насыщенным солевым раствором (60 мл). После концентрирования органической

15 фазы полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:ацетонитрил = 100:0-0:100) с получением 1,2 г твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 359,0 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) (S)-7-бром-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

20 (S)-2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол (1,20 г, 3,3 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (40 мл) вносили в реакционную колбу. В атмосфере азота смесь охлаждали до -70°C, и по каплям добавляли KNMDS (5 мл, 1 М в растворе тетрагидрофурана). Полученную смесь медленно нагревали до -20°C, а затем перемешивали в течение 3 часов при температуре от -

25 20°C до 0°C. Реакционный раствор гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (40 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (40 мл).

Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (40 мл) и концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода (0,1% муравьиной кислоты):ацетонитрил = 100:0-0:100) и хиральной препаративной ВЭЖХ с получением 280 мг твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 323,0 [M+H]<sup>+</sup>. Условия хиральной препаративной ВЭЖХ: колонка: ODH (2 × 25 см); подвижная фаза: ацетонитрил/этанол = 10:90 (0,1% аммиачной воды); скорость потока: 15 мл/мин; детектор: УФ 280 нм.

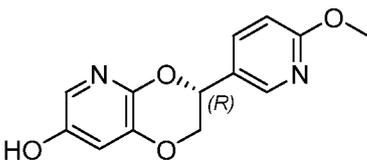
(C) (S)-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)бороновая кислота

(S)-7-бром-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (280 мг, 0,87 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (442 мг, 1,74 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (64 мг, 0,09 ммоль), ацетат калия (213 мг, 2,2 ммоль) и диоксан (12 мл) вносили в реакционную колбу. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода (0,1% муравьиной кислоты):ацетонитрил = 100:0-0:100) с получением 250 мг продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (m/z): 289,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(D) (S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол

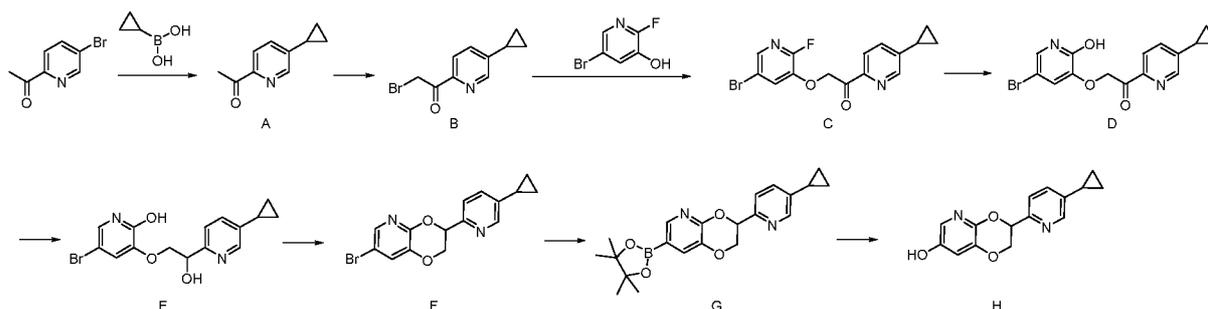
(S)-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)бороновую кислоту (250 мг, 0,87 ммоль) и метанол (12 мл) вносили в реакционную колбу. На ледяной бане по каплям добавляли водный раствор (3 мл) гидроксида натрия (176 мг, 4,4 ммоль), а затем по каплям добавляли пероксид водорода (0,46 мл, 4,4 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. К реакционному раствору по каплям добавляли насыщенный водный раствор гидросульфита натрия (0,5 мл) и концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:ацетонитрил = 100:0-0:100) с получением 200 мг твердого вещества серого цвета. МС (m/z): 261,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующее промежуточное соединение получали согласно методике получения промежуточного вещества 56 с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
57		261,1

5

**Промежуточное соединение 58: 3-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидино[2,3-*b*]пиридин-7-ол**



(A) 1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)этан-1-он

10 В атмосфере азота 1-(5-бромпиридин-2-ил)этан-1-он (3 г, 11,3 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (1,94 г, 22,6 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (253 мг, 1,13 ммоль), трициклогексилфосфин (633 мг, 2,26 ммоль), фосфат калия (7,2 г, 33,9 ммоль), толуол (60 мл) и воду (6 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 часов. После

15 концентрирования реакционного раствора полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:0-50:50) с получением 1,3 г продукта. МС (m/z): 162,1 [M+H]<sup>+</sup>

(B) 2-бром-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)этан-1-он

20 В реакционной колбе 1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)этан-1-он (1,3 г, 8,1 ммоль) растворяли в растворе бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (15 мл, 33% масс.), а затем добавляли жидкий бром (1,78 г, 8,1 ммоль). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, добавляли этилацетат, нейтрализовывали водным раствором бикарбоната натрия, подвергали экстракции и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5 100:0-50:50) с получением 1,3 г продукта. МС (m/z): 240,0 [M+H]<sup>+</sup>  
(C) 2-((5-бром-2-фторпиридин-3-ил)окси)-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)этан-1-он

В реакционной колбе 2-бром-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)этан-1-он (1,24 г, 5,2 ммоль) и 5-бром-2-фторпиридин-3-ол (1 г, 5,2 ммоль) растворяли в 15 мл 10 ДМФА, а затем добавляли гидрид натрия (208 мг, 5,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь подвергали экстракции посредством ЭА, промывали солевым раствором и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный 15 эфир:этилацетат = 100:0-50:50) с получением 1,4 г продукта. МС (m/z): 351,0 [M+H]<sup>+</sup>  
(D) 2-((5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)окси)-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)этан-1-он

2-((5-Бром-2-фторпиридин-3-ил)окси)-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)этан-1- 20 он (1,4 г, 4 ммоль), ацетат натрия (3,28 г, 40 ммоль) и уксусную кислоту (10 мл) последовательно вносили в запаиваемую пробирку, и полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали, нейтрализовывали водным раствором бикарбоната натрия, подвергали экстракции этилацетатом и концентрировали. Остаток очищали с 25 помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1,2 г продукта. МС (m/z): 349,0 [M+H]<sup>+</sup>

(E) 5-бром-3-(2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ол 2-((5-Бром-2-гидроксипиридин-3-ил)окси)-1-(5-циклопропилпиридин-2- 30 ил)этан-1-он (1,2 г, 3,45 ммоль), RuCl(*n*-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] (109 мг, 0,17 ммоль, CAS: 192139-92-7) и метанол (15 мл) вносили в реакционную колбу. В атмосфере азота добавляли 1 мл раствора триэтиламин/муравьиная кислота

(молярное соотношение 2:5). После завершения добавления смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, а затем концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 800 мг продукта. МС (m/z): 351,0

5 [M+H]<sup>+</sup>.

(F) 7-бром-3-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин

В атмосфере азота 5-бром-3-(2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ол (850 мг, 2,43 ммоль), тетрагидрофуран (15 мл), PPh<sub>3</sub> (1,27 г, 4,86 ммоль) и DIAD (981 мг, 4,86 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После концентрирования реакционного раствора полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:0-50:50) с получением 700 мг продукта. МС (m/z): 333,0

15 [M+H]<sup>+</sup>

(G) 3-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин

В атмосфере азота 7-бром-3-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин (700 мг, 2,11 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (803 мг, 3,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (154 мг, 0,21 ммоль), ацетат калия (620 мг, 6,33 ммоль) и диоксан (10 мл) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:0-50:50) с получением 600 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 381,2[M+1]<sup>+</sup>

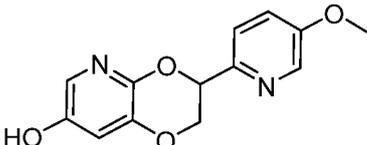
25 (H) 3-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-7-ол

В реакционную колбу последовательно вносили 3-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин (600 мг, 1,58 ммоль), гидроксид натрия (126 мг, 3,16 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл) и воду (2 мл), а затем добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, и подвергали

30

экстракции этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:0-0:100) с получением 400 мг продукта в виде  
5 твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 271,1 [M+1]<sup>+</sup>

Следующее промежуточное соединение получали согласно методике получения промежуточного вещества 58 с применением соответствующих исходных веществ и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>
59		261,1

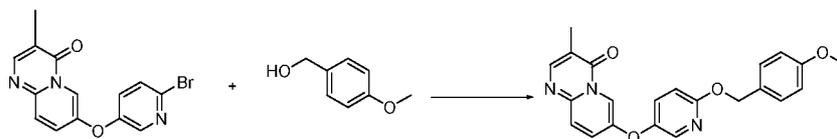
10

## Пример 2

### Получение соединений 1-86

#### Соединение 1

7-((6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-  
15 а]пиримидин-4-он



15

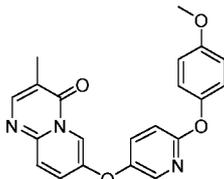
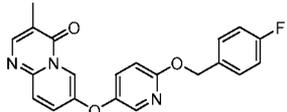
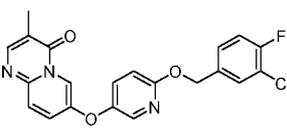
20

7-((6-Бромпиридин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (332 мг, 1,0 ммоль), 4-метоксибензиловый спирт (276 мг, 2,0 ммоль), карбонат цезия (652 мг, 2,0 ммоль), иодид калия (332 мг, 2,0 ммоль) и ДМФА (10 мл) вносили в реакционную колбу, и полученный реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл). Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) и

препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением 13 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 390,0 [M+H]<sup>+</sup>

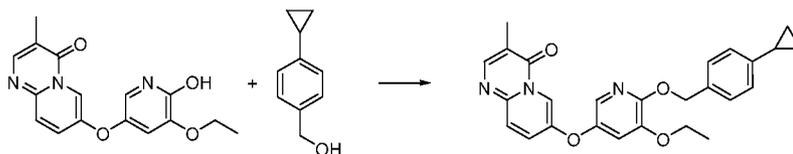
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 0,9 Гц, 1H),  
 5 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 9,1,  
 2,5 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 2,1 Гц, 1H),  
 5,24 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Следующие соединения получали согласно методике получения соединения 1 с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов при  
 10 соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
2		376,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,37 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 9,6, 0,5 Гц, 1H), 7,06 (dt, J = 3,6, 2,5 Гц, 3H), 6,96 - 6,93 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,09 (d, J = 0,6 Гц, 3H).
3		378,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,34 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (s, J = 0,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).
4		412,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

**Соединение 5**

**7-((6-((4-циклопропилбензил)окси)-5-этоксипиридин-3-ил)окси)-3-метил-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он**

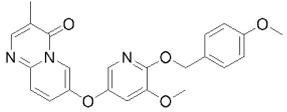
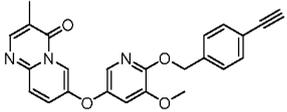
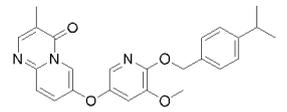
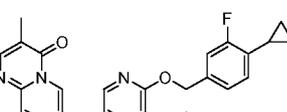
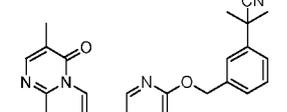


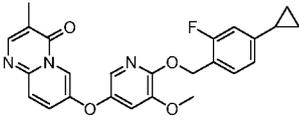
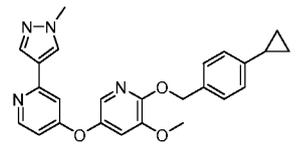
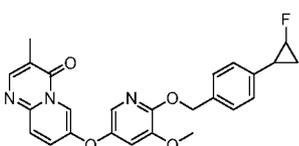
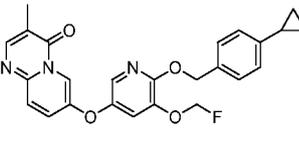
В атмосфере азота 7-((5-этокси-6-гидроксипиримидин-3-ил)окси)-3-метил-4*H*-  
 пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (100 мг, 0,32 ммоль), (4-циклопропилфенил)метанол  
 (74 мг, 0,48 ммоль), трифенилфосфин (131 мг, 0,48 ммоль), ТГФ (10 мл) и DIAD  
 5 (100 мг, 0,48 ммоль) последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную  
 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как  
 реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл), реакционный раствор  
 концентрировали, и остаток отделяли с помощью колоночной флэш-  
 хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол =  
 10 100:0-0:100). Полученный продукт затем очищали с помощью препаративной  
 тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением 45 мг  
 указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z):  
 444,1 [M+H]<sup>+</sup>

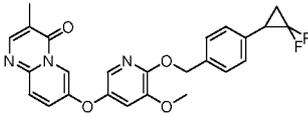
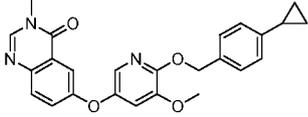
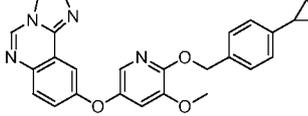
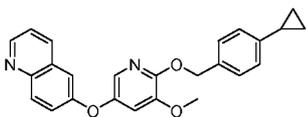
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (dd, J  
 15 = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Гц,  
 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,08 - 3,96 (m, 2H),  
 2,11 (s, 3H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,29 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 0,99 - 0,89 (m, 2H), 0,71 - 0,61  
 (m, 2H).

Следующие соединения получали согласно методике получения соединения 5  
 20 с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов при  
 соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной  
 области техники.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения

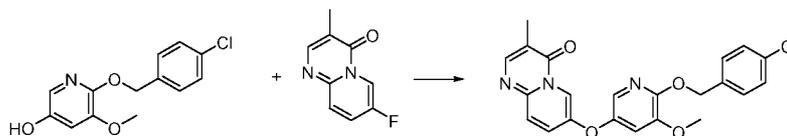
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
6		420,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,13 - 2,06 (m, 3H).	33
7		414,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 7,41 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	33
8		432,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,37 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,87 (hept, J = 7,0 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,9 Гц, 6H).	33 и 36
9		448,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,37 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,75 - 0,66 (m, 2H).	3 и 33
10		457,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,37 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,39 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).	4 и 33

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
11		448,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,38 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 10,8, 5,3 Гц, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,73 - 0,66 (m, 2H).	5 и 33
12		429,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,33 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,66 (dd, J = 5,7, 1,8 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), 0,69 - 0,60 (m, 2H).	42
13		448,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,36 (dd, J = 4,8, 2,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 5,03 - 4,72 (m, 1H), 3,75 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,59 - 1,07 (m, 3H).	33
14		448,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,38 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,66 - 0,60 (m, 2H).	43

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
15		466,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H).	33
16		430,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,29 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 0,98 - 0,86 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 2H).	44
17		441,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,06 (t, J = 9,8 Гц, 2H), 3,86 (t, J = 9,8 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,68 - 0,58 (m, 2H).	45
18		399,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,77 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 0,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 0,96-0,85 (m, 2H), 0,68-0,59 (m, 2H).	46

## Соединение 19

**7-((6-((4-хлорбензил)окси)-5-метоксипиридин-3-ил)окси)-3-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он**

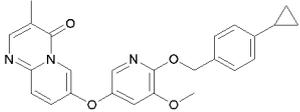
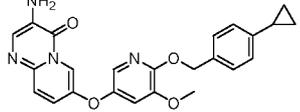
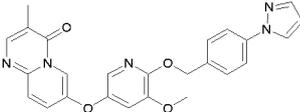
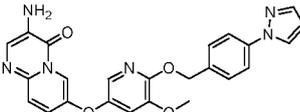


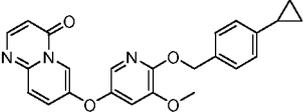
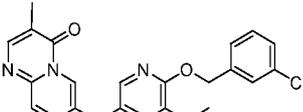
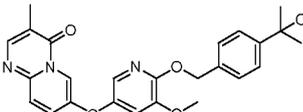
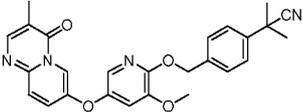
7-Фтор-3-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (112 мг, 0,63 ммоль), 6-((4-хлорбензил)окси)-5-метоксипиридин-3-ол (168 мг, 0,63 ммоль), карбонат цезия (205 мг, 0,63 ммоль) и ДМФА (3 мл) вносили в реакционную колбу. Смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 38 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 424,1 [M+H]<sup>+</sup>

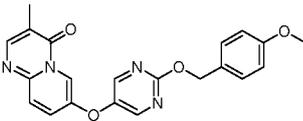
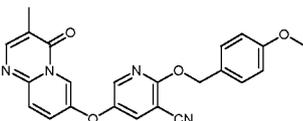
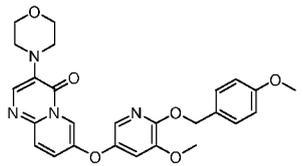
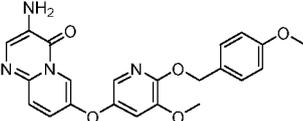
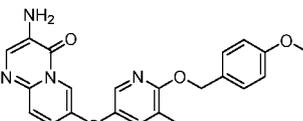
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 7,38 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

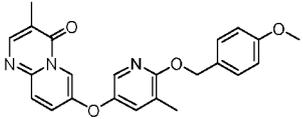
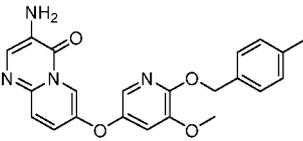
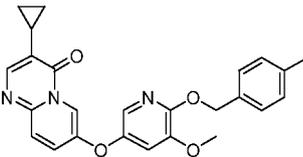
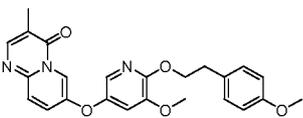
Следующие соединения получали согласно методике получения соединения 19 с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

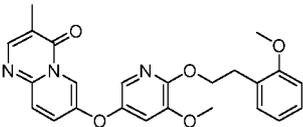
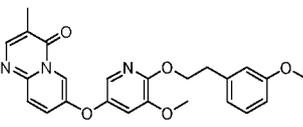
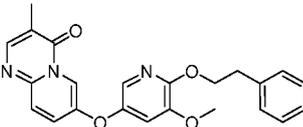
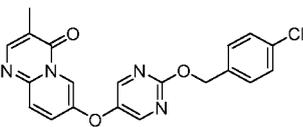
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
20		408,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,47 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	34 и 37

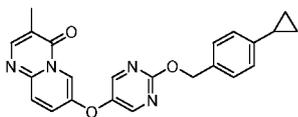
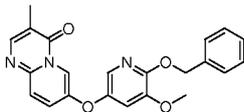
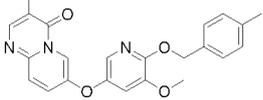
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
21		430,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), 0,68 - 0,58 (m, 2H).	26 и 34
22		431,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,40 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 0,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,87 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 0,97 - 0,91 (m, 2H), 0,70 - 0,64 (m, 2H).	12 и 26
23		456,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,49 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 3H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,56 - 6,48 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	34 и 41
24		457,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,49 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 4,5 Гц, 3H), 7,72 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).	12 и 41

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
25		416,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,42 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,39 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 0,97 - 0,92 (m, 2H), 0,68 - 0,64 (m, 2H).	15 и 26
26		424,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,36 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	34 и 38
27		448,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).	34 и 39
28		457,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 4H), 7,38-7,36 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,66 (s, 6H).	34 и 40

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
29		391,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,66 (d, J = 1,7 Гц, 2H), 8,46 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 9,1, 2,6 Гц, 2H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	31 и 34
30		415,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,52 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 3,0, 0,4 Гц, 1H), 8,33 (dd, J = 3,0, 0,4 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,95 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	28 и 34
31		491,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,26 (dd, J = 2,5, 0,9 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,71 - 3,69 (m, 4H), 3,13 - 3,10 (m, 4H).	17 и 20
32		421,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,15 (dd, J = 2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,73 (d, J = 0,8 Гц, 6H).	12 и 20
33		405,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 2,9, 0,9 Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 5,9, 3,9 Гц, 3H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,26 - 5,25 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	12 и 27

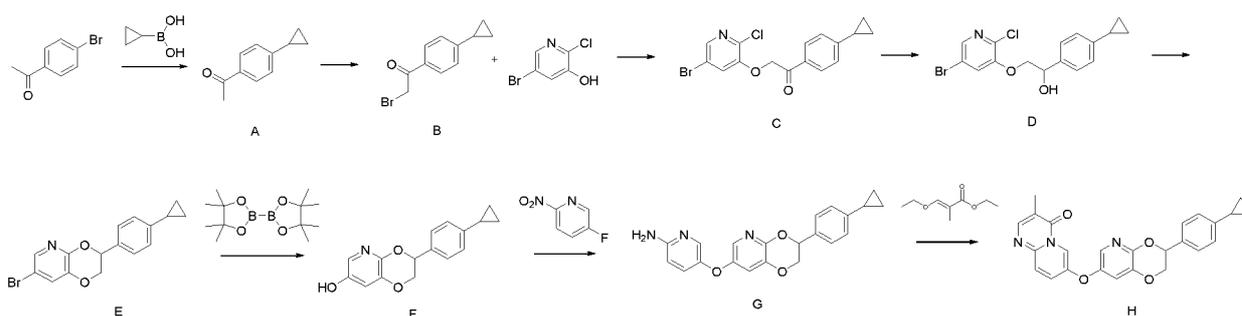
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
34		404,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,31 (dd, J = 3,5, 1,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 2,9, 0,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,70 (dt, J = 9,7, 1,1 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 2,9, 0,9 Гц, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 6,93 - 6,91 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (d, J = 0,7 Гц, 3H).	27 и 34
35		405,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,15 (dd, J = 2,7, 0,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 9,7, 2,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	12 и 24
36		430,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,34 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 6,0 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,93 (dq, J = 8,3, 5,4 Гц, 1H), 0,87 - 0,83 (m, 2H), 0,81 - 0,77 (m, 2H).	18 и 24
37		434,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,34 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,85 - 6,83 (m, 2H), 4,41 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H).	22 и 34

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
38		434,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (dt, J = 9,7, 1,1 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 8,9, 5,6 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,09 (d, J = 0,7 Гц, 3H).	25 и 34
39		434,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,34 (dd, J = 3,6, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,64 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 6,9 Гц, 1H), 6,88 - 6,87 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,76 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,8 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,09 (d, J = 0,6 Гц, 3H).	23 и 34
40		404,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 4,8 Гц, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,46 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,03 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H).	21 и 34
41		395,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 - 8,64 (m, 2H), 8,47 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).	30 и 34

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Применяемые промежуточные соединения
42		401,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (s, 2H), 8,47 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,66 - 0,62 (m, 2H).	29 и 34
43		390,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (dd, J = 2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,09 (d, J = 0,7 Гц, 3H).	34 и 35
44		404,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (d, J = 0,6 Гц, 3H).	24 и 34

### Соединение 45

7-((3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он



(A) 1-(4-циклопропилфенил)этан-1-он

1-(4-Бромфенил)этан-1-он (1990 мг, 10,0 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (2577 мг, 30,0 ммоль), ацетат палладия (225 мг, 1,0 ммоль), трициклогексилфосфин (280 мг, 1,0 ммоль), фосфат калия (4243 мг, 20,0 ммоль), 5 толуол (40 мл) и воду (5 мл) вносили в реакционную колбу. В атмосфере азота реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 1,3 г указанного в заголовке продукта в виде твердого 10 вещества белого цвета. МС (m/z): 161,1 [M+H]<sup>+</sup>

(B) 2-бром-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-он

1-(4-Циклопропилфенил)этан-1-он (800 мг, 5,0 ммоль), *N*-бромсукцинимид (934 мг, 5,25 ммоль), *n*-толуолсульфоновую кислоту (172 мг, 1,0 ммоль) и ацетонитрил (30 мл) вносили в реакционную колбу. Реакционный раствор 15 нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 часов и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 810 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 239,0, 241,0 [M+H]<sup>+</sup>

20 (C) 2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-он

В реакционной колбе 5-бром-2-хлорпиридин-3-ол (505 мг, 2,43 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), а затем к полученному реакционному раствору порциями добавляли гидрид натрия (107 мг, 2,67 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в 25 течение получаса. Затем 2-бром-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-он (580 мг, 2,43 ммоль) растворяли в 3 мл ДМФА, а затем по каплям добавляли к реакционному раствору. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (50 мл), и полученную смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом (50 30 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента

смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 780 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. MS (m/z): 366,0, 368,0 [M+H]<sup>+</sup>

(D) 2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-ол

5 В реакционной колбе 2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-он (780 мг, 2,13 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл), и к полученной смеси порциями добавляли боргидрид натрия (161 мг, 4,26 ммоль) на ледяной бане. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, довели с помощью разбавленной хлористоводородной кислоты до значения pH примерно 5-6 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 680 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS (m/z): 268,0, 270,0 [M+H]<sup>+</sup>

15 (E) 7-бром-3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

В реакционной колбе 2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-ол (620 мг, 1,68 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), а затем к полученному реакционному раствору порциями добавляли гидрид натрия (74 мг, 1,85 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (50 мл), и дважды подвергали экстракции этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 230 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. MS (m/z): 332,0, 334,0 [M+H]<sup>+</sup>

(F) 3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол

30 В атмосфере азота 7-бром-3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (230 мг, 0,692 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (352 мг, 1,38 ммоль), ацетат калия (135 мг, 1,38 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 мг, 0,07 ммоль), диоксан (20 мл)

- и воду (4 мл) последовательно вносили в реакционную колбу. Реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали, и добавляли этилацетат (100 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали, и остаток растворяли в ТГФ (20 мл) и водном растворе гидроксида натрия (56 мг гидроксида натрия, растворенного в 2 мл воды); а затем по каплям добавляли пероксид водорода (1 мл, 30% (масс.)) на ледяной бане. После нагревания до комнатной температуры смесь перемешивали в течение 1 часа.
- 10 После охлаждения на ледяной бане по каплям добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Смесь перемешивали в течение 5 минут и концентрировали после того, как с помощью иодкрахмальной индикаторной бумаги было обнаружено отсутствие пероксида. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси петролейный эфир:этилацетат = 100:0-0:100) с получением 80 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 270,0 [M+H]<sup>+</sup>
- (G) 5-((3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)окси)пиридин-2-амин
- 20 3-(4-Циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол (50 мг, 0,185 ммоль), 5-фтор-2-нитропиридин (27 мг, 0,185 ммоль), карбонат калия (26 мг, 0,185 ммоль) и ДМФА (2 мл) вносили в реакционную колбу. Реакционный раствор нагревали при 50°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли в 20 мл 95% этанола, а затем добавляли железный порошок (42 мг, 0,742 ммоль) и хлорид аммония (50 мг, 0,925 ммоль).
- 25 Реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 43 мг
- 30 указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества. МС (m/z): 362,1 [M+H]<sup>+</sup>
- (H) 7-((3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)окси)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

5-((3-(4-Циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил)окси)пиридин-2-амин (43 мг, 0,119 ммоль), этил-(*E*)-3-этокси-2-метилакрилат (38 мг, 0,238 ммоль) и уксусную кислоту (3 мл) вносили в пробирку для обработки микроволновым излучением. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) и препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением 13 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (*m/z*):

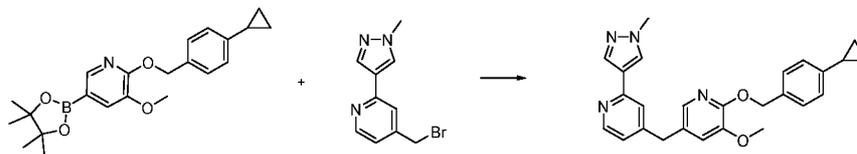
10 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 5,44-5,25 (m, 1H), 4,57-4,40 (m, 1H), 4,38-4,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,69-0,62 (m, 2H).

15

#### Соединение 46

#### 2-((4-циклопропилбензил)окси)-3-метокси-5-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)метил)пиридин



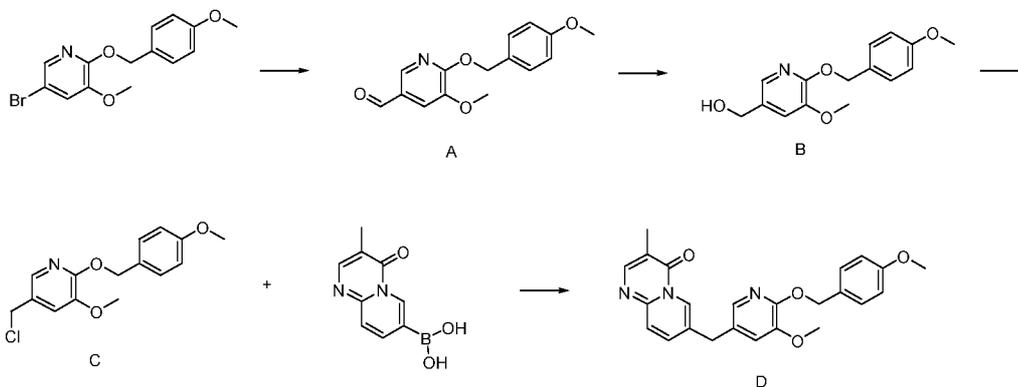
В атмосфере азота в реакционную колбу вносили 2-((4-циклопропилбензил)окси)-3-метокси-5- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (полученный согласно методике получения промежуточного соединения 20 на стадии (В) с применением соответствующих исходных веществ и реагентов) (2500 мг, 6,55 ммоль), 4- (бромметил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин (1512 мг, 6,55 ммоль), фосфат калия (2780 мг, 13,1 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (240 мг, 0,327 ммоль), диоксан (40 мл) и воду (5 мл). Реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 15 часов, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) и препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол

= 20:1) с получением 185 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 427,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,7 Гц, 1H),  
5 7,04-6,98 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), 0,64 - 0,57 (m, 2H).

### Соединение 47

#### 7-((5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метил)-3-метил-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он



10

(A) 5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)никотинальдегид

В реакционную колбу вносили 5-бром-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)пиридин (800 мг, 2,47 ммоль) и безводный ТГФ (30 мл), и полученный реакционный раствор охлаждали до -78°C. В атмосфере азота по  
15 каплям добавляли 2,4 М n-BuLi (1,13 мл, 2,71 ммоль); и после того как полученную смесь перемешивали в течение 20 минут, по каплям добавляли ДМФА (360 мг, 4,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 часа, а затем медленно нагревали до 0°C. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Реакционный раствор  
20 подвергали экстракции посредством ЭА, и органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси ПЭ/ЭА = 100:0-0:100) с получением 280 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 296,1 [M+Na]<sup>+</sup>

25 (B) (5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метанол

В реакционную колбу вносили 5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)никотинальдегид (280 мг, 1,025 ммоль), ТГФ (10 мл) и метанол (10 мл), а затем добавляли боргидрид натрия (39 мг, 1,025 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционный

5 раствор концентрировали, добавляли воду и подвергали экстракции посредством ЭА. Органическую фазу сушили и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси ПЭ/ЭА= 100:0-0:100) с получением 268 мг продукта в виде

10 твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 298,1 [M+Na]<sup>+</sup>

(С) 5-(хлорметил)-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)пиридин

В реакционную колбу вносили (5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метанол (90 мг, 0,327 ммоль), ДХМ (20 мл) и ТЭА (0,136 мл, 0,981 ммоль), а затем по каплям добавляли MsCl (45 мг, 0,393 ммоль). После перемешивания при

15 комнатной температуре в течение 30 минут полученную смесь промывали водой, и органическую фазу сушили и концентрировали с получением 110 мг продукта в виде бесцветного масла.

(D) 7-((5-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метил)-3-метил-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

5-(Хлорметил)-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)пиридин (110 мг, 0,327

20 ммоль), (3-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-7-ил)бороновую кислоту (67 мг, 0,327 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 мг, 0,981 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 мг, 0,0327 ммоль), диоксан (10,0 мл) и воду (2,0 мл) вносили в реакционную колбу. В атмосфере азота смесь нагревали до 60°C-80°C и перемешивали в течение 30 минут. После охлаждения реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью

25 колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси H<sub>2</sub>O/MeOH = 100:0-0:100) с получением 49 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 418,2 [M+H]<sup>+</sup>

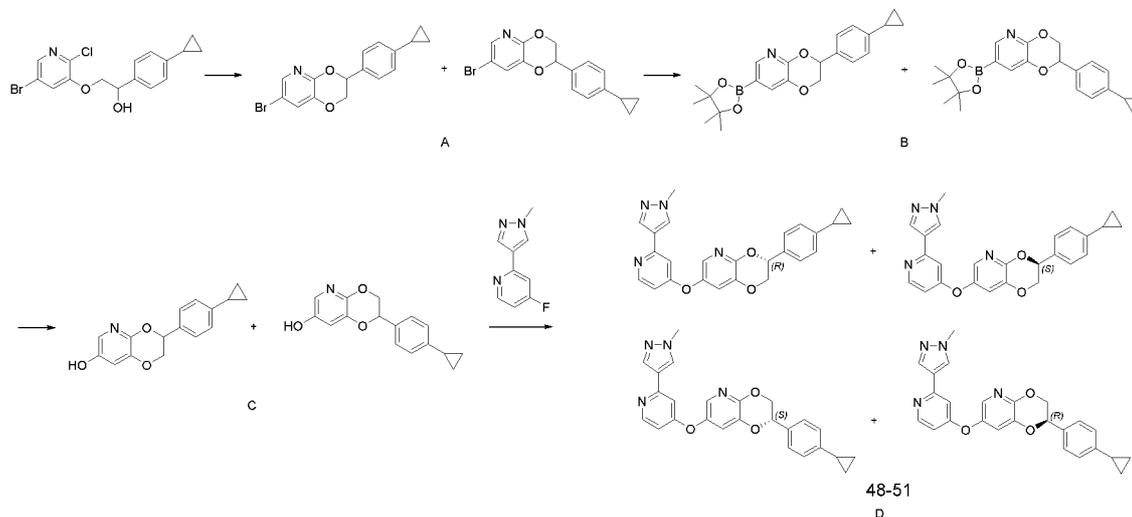
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,2, 2,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,24

30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

### Соединения 48-51

**(R/S)-3-(4-циклопропилфенил)-7-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин и**

**(R/S)-2-(4-циклопропилфенил)-7-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин**



5

(A) 7-бром-3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин и  
7-бром-2-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин

В реакционной колбе 2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-циклопропилфенил)этан-1-ол (1,8 г, 4,88 ммоль) и бис(триметилсилил)амид калия (1,07 г, 5,37 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 900 мг смеси указанных в заголовке продуктов в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (m/z): 332,0, 334,0 [M+H]<sup>+</sup>

15

(B) 3-(4-циклопропилфенил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин и

20

2-(4-циклопропилфенил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин

В атмосфере азота смесь 7-бром-3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридина и 7-бром-2-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридина (900 мг, 2,71 ммоль), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1376 мг, 5,42 ммоль), ацетат калия (532 мг, 5,42 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (99 мг, 0,135 ммоль) и диоксан (30 мл)

последовательно вносили в реакционную колбу, и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали, и добавляли этилацетат (100 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и

5 фильтровали. Твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, и указанный неочищенный продукт сразу применяли в реакции на следующей стадии. МС (m/z): 380,0 [M+H]<sup>+</sup>

(C) 3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол и  
10 2-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол

Неочищенное вещество (1068 мг, 2,82 ммоль), полученное на предыдущей стадии, ТГФ (30 мл) и водный раствор гидроксида натрия (226 мг гидроксида натрия, растворенного в 3 мл воды) вносили в реакционную колбу, а затем пероксид водорода (3 мл, 30% масс.) добавляли по каплям на ледяной бане. После  
15 нагревания до комнатной температуры смесь перемешивали в течение 1 часа.

После охлаждения на ледяной бане по каплям добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Смесь перемешивали в течение 5 минут и концентрировали после того, как с помощью иодкрахмальной индикаторной бумаги было обнаружено отсутствие пероксида. Остаток очищали с помощью

20 колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси петролейный эфир:этилацетат = 100:0-0:100) с получением 480 мг смеси указанных в заголовке продуктов в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 270,0 [M+H]<sup>+</sup>

(D) (R/S)-3-(4-циклопропилфенил)-7-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин и

25 (R/S)-2-(4-циклопропилфенил)-7-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

В реакционной колбе смесь (300 мг, 1,11 ммоль) 3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ола и 2-(4-циклопропилфенил)-2,3-  
30 дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ола, полученную на предыдущей стадии, 4-фтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин (196 мг, 1,11 ммоль) и карбонат цезия (362 мг, 1,11 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), и полученную смесь нагревали

при 90°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 115 мг твердой смеси белого цвета. Смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с  
5 получением двух пар энантиомеров. Условия хиральной ВЭЖХ: колонка: IC (2 × 25 см); подвижная фаза: ацетонитрил/этанол = 10:90 (0,1% аммиачной воды); скорость потока: 15 мл/мин; детектор: УФ 254 нм.

Первое элюированное вещество (соединение 48, 10 мг, RT = 8,693 мин), % ee = 100%, [M+H]<sup>+</sup> 427,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 11,6, 2,3 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 11,5, 8,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), 0,69 - 0,63 (m, 2H).

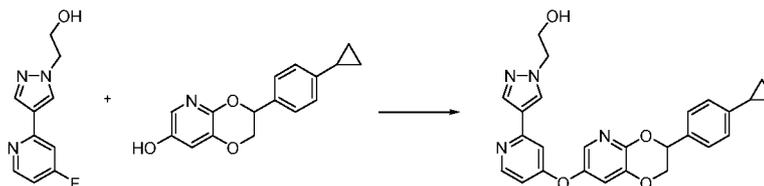
Второе элюированное вещество (соединение 49, 12 мг, RT = 9,317 мин), % ee = 90%, [M+H]<sup>+</sup> 427,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,65 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,8, 2,3 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 11,8, 8,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 2H).

Третье элюированное вещество (соединение 50, 18 мг, RT = 10,392 мин), % ee = 95%, [M+H]<sup>+</sup> 427,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 2,6, 0,4 Гц, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,65 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,8, 2,4 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 11,8, 8,6 Гц, 1H),  
25 3,83 (s, 3H), 1,89 (td, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 2H).

Четвертое элюированное вещество (соединение 51, 18 мг, RT = 11,410 мин), % ee = 90%, [M+H]<sup>+</sup> 427,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 2,5, 0,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,66 (dd, J =  
30 5,5, 2,2 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 11,6, 2,4 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 11,5, 8,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 2H).

Соединение 52

2-(4-(4-((3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)окси)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ол



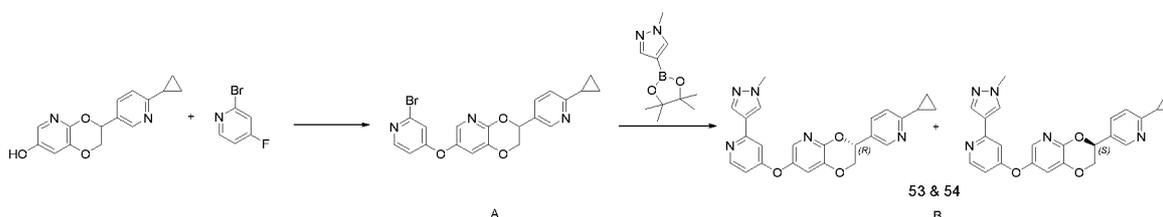
5 В реакционной колбе 3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро- [1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол (150 мг, 0,57 ммоль), 2-(4-(4-фторпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ол (118 мг, 0,57 ммоль) и карбонат цезия (186 мг, 0,57 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов.

10 Реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 6 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 457,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 4,3, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 45,8, 7,6 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 45,8, 9,7 Гц, 1H), 4,36 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 2H), 3,72 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 0,96 - 0,91 (m, 2H), 0,66 (t, J = 4,7 Гц, 2H).

Соединения 53-54

20 (R/S)-3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-7-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин



(A) 7-((2-бромпиридин-4-ил)окси)-3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

25 В реакционной колбе 3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол (210 мг, 0,777 ммоль), 2-бром-4-фторпиридин (205 мг, 1,165 ммоль) и карбонат цезия (379 мг, 1,165 ммоль) растворяли в ДМФА

(3 мл), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 180 мг указанного в заголовке продукта

5 в виде твердого вещества белого цвета. MS (m/z): 426,2, 428,2 [M+H]<sup>+</sup>  
(B) (R/S)-3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-7-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин  
7-((2-Бромпиридин-4-ил)окси)-3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин (130 мг, 0,305 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (127 мг, 0,610 ммоль), карбонат калия (85 мг, 0,610 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 мг, 0,03 ммоль), диоксан (20 мл) и воду (4 мл)

10 вносили в реакционную колбу; и в атмосфере азота полученный реакционный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор

15 концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 130 мг твердой смеси белого цвета. Смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением одной пары энантиомеров. Условия хиральной ВЭЖХ: колонка: IC (2 × 25 см); подвижная фаза: ацетонитрил/этанол =

20 5:95 (0,1% аммиачной воды); скорость потока: 18 мл/мин; детектор: УФ 254 нм.

Первое элюированное вещество (соединение 53, 52 мг, RT = 10,192 мин), % ee = 95%, [M+H]<sup>+</sup> 428,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dt, J = 4,2, 3,4 Гц, 2H), 7,42 (dd, J = 2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,68 - 6,63 (m, 1H),

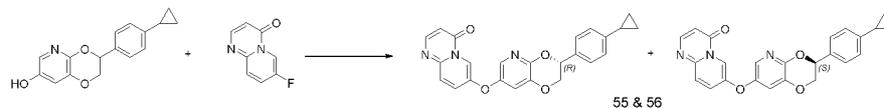
25 5,47 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 11,7, 2,3 Гц, 1H), 4,22 (dd, J = 11,5, 8,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 0,98 - 0,88 (m, 4H).

Второе элюированное вещество (соединение 54, 50 мг, RT = 11,170 мин), % ee = 100%, [M+H]<sup>+</sup> 428,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 2,6, 0,8

30 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,66 (ddd, J = 5,7, 2,4, 0,7 Гц, 1H), 5,47 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 11,6, 2,2 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 11,5, 8,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 4H).

### Соединения 55-56

**(R/S)-7-((3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)окси)-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он**



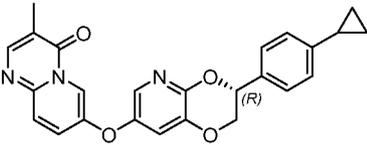
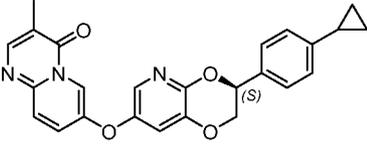
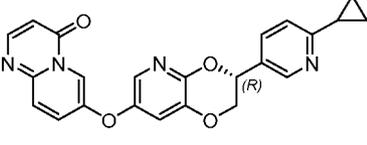
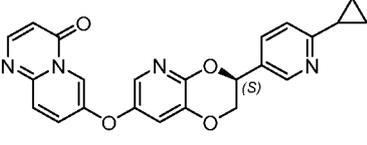
5 В реакционной колбе 3-(4-циклопропилфенил)-2,3-дигидро- [1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол (80 мг, 0,297 ммоль), 7-фтор-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он (49 мг, 0,297 ммоль) и карбонат цезия (97 мг, 0,297 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-  
10 хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода:метанол = 100:0-0:100) с получением 120 мг твердой смеси белого цвета. Смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением одной пары энантиомеров. Условия хиральной ВЭЖХ: колонка: IC (2×25 см); подвижная фаза: ацетонитрил/этанол = 5:95 (0,1% аммиачной воды); скорость потока: 18 мл/мин; детектор: УФ 254 нм.

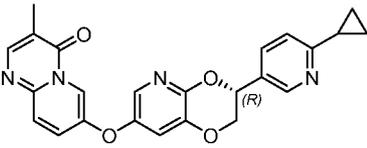
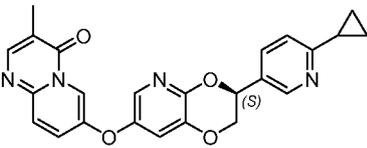
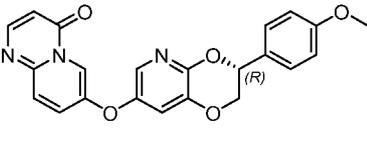
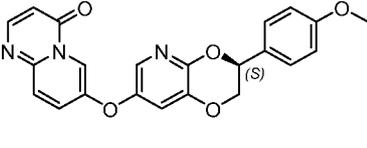
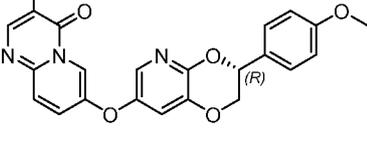
15 Первое элюированное вещество (соединение 55, 52 мг, RT = 16,519 мин), % ee = 100%, [M+H]<sup>+</sup> 414,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,37 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,40 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H),  
20 4,16 (dd, J = 11,6, 8,6 Гц, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), 0,69 - 0,62 (m, 2H).

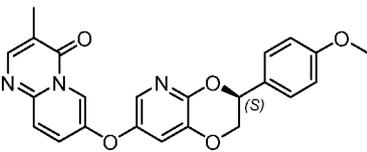
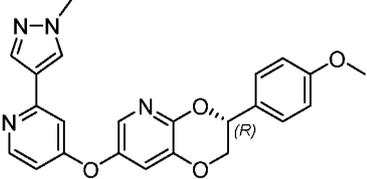
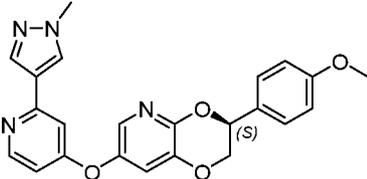
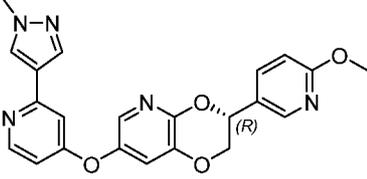
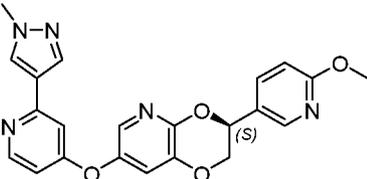
Второе элюированное вещество (соединение 56, 50 мг, RT = 18,566 мин), % ee = 90%, [M+H]<sup>+</sup> 414,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,37 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,41 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H),  
25 4,16 (dd, J = 11,6, 8,6 Гц, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,68 - 0,62 (m, 2H).

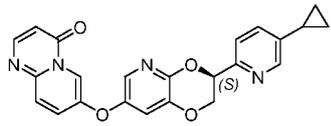
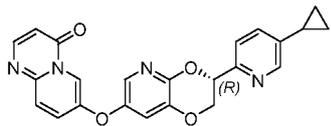
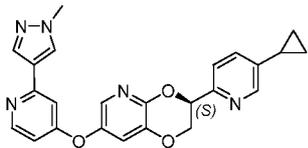
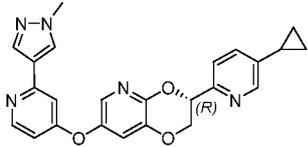
Следующие соединения получали согласно методике получения соединений  
30 55 и 56 (с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов)

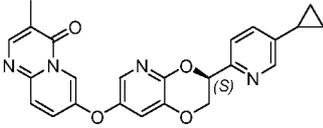
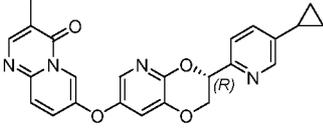
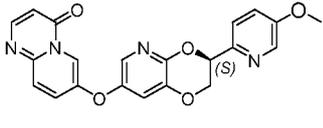
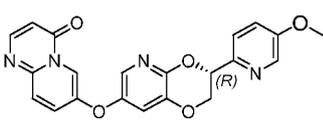
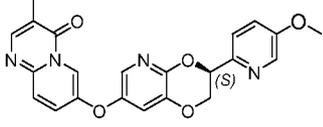
и согласно условиям их хирального разделения при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

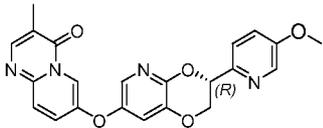
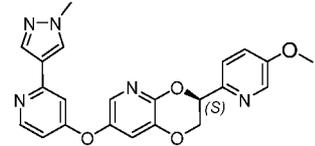
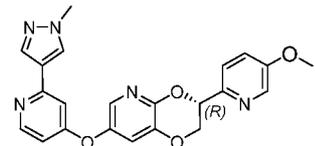
Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
57		428,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,40 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H), 4,15 (dd, J = 11,6, 8,6 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,69 - 0,63 (m, 2H).</p>
58		428,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5,40 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 11,6, 2,3 Гц, 1H), 4,15 (dd, J = 11,6, 8,6 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 0,97 - 0,90 (m, 2H), 0,70 - 0,62 (m, 2H).</p>
59		415,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 6,3, 0,8 Гц, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,48 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,47 (dd, J = 11,7, 2,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, J = 11,5, 8,7 Гц, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 1H), 0,99 - 0,86 (m, 4H).</p>
60		415,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 6,3, 0,8 Гц, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,48 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,47 (dd, J = 11,6, 2,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, J = 11,5, 8,6 Гц, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 0,96 - 0,88 (m, 4H).</p>

61		429,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 2,6, 0,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,48 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,47 (dd, J = 11,6, 2,4 Гц, 1H), 4,24 (dd, J = 11,6, 8,6 Гц, 1H), 2,12 (dd, J = 8,8, 5,7 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 4H).</p>
62		429,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 2,6, 1,0 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 2,6, 1,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,47 (dd, J = 11,6, 2,0 Гц, 1H), 4,24 (dd, J = 11,5, 8,6 Гц, 1H), 2,12 (dd, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 4H).</p>
63		404,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,04 - 7,89 (m, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,37 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 3,75 (s, 3H).</p>
64		404,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,37 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H), 4,18 (dd, J = 11,6, 8,8 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H).</p>
65		418,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 2,5, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 2,5, 1,7 Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 5,38 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,28 - 4,07 (m, 1H), 3,75 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H).</p>

66		418,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 5,39 (dd, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 11,6, 2,3 Гц, 1H), 4,17 (dd, J = 11,4, 8,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).</p>
67		417,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,3, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 3H), 7,22 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,05 - 6,89 (m, 2H), 6,71 - 6,60 (m, 1H), 5,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (d, J = 1,3 Гц, 3H).</p>
68		417,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,41 - 8,29 (m, 1H), 8,25 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 9,5, 6,8 Гц, 3H), 7,22 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 6,66 (dd, J = 9,3, 3,7 Гц, 1H), 5,37 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,5, 7,2 Гц, 1H), 4,14 (dt, J = 11,4, 8,1 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 3,79 - 3,66 (m, 3H).</p>
69		418,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 11,9, 2,2 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 11,7, 9,0 Гц, 1H), 3,97 (s, J = 0,7 Гц, 3H), 3,95 (s, 3H).</p>
70		418,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 5,7, 1,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 11,7, 2,1 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 11,5, 9,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).</p>

71		415,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (dd, J = 6,1, 2,4 Гц, 2H), 8,27 (dd, J = 6,3, 0,9 Гц, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,6, 0,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 6,37 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,53 (dd, J = 7,1, 2,2 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 1,9 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,5, 7,3 Гц, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 2H), 0,76 - 0,71 (m, 2H).</p>
72		415,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (dt, J = 5,6, 2,9 Гц, 2H), 8,27 (dd, J = 6,3, 3,9 Гц, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,42 (dt, J = 8,1, 3,7 Гц, 2H), 6,36 (dt, J = 11,6, 5,8 Гц, 1H), 5,57 - 5,45 (m, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 0,99 (ddd, J = 8,1, 6,2, 3,9 Гц, 2H), 0,76 - 0,71 (m, 2H).</p>
73		428,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,34 (dd, J = 5,7, 3,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 3,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 5,51 (dd, J = 7,1, 2,9 Гц, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 4,34 (ddd, J = 11,5, 7,5, 3,9 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 3,8 Гц, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,01 - 0,96 (m, 2H), 0,76 - 0,73 (m, 2H).</p>
74		428,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,66 (ddd, J = 5,7, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 5,51 (dd, J = 7,3, 2,3 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 11,5, 1,9 Гц, 1H), 4,34 (dd, J = 11,5, 7,6 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 18,7 Гц, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 0,99 (dd, J = 6,7, 5,3 Гц, 2H), 0,74 (dd, J = 8,0, 2,7 Гц, 2H).</p>

75		429,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,81 (ddd, J = 7,3, 5,4, 3,7 Гц, 2H), 7,69 (dd, J = 9,7, 0,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 5,4, 2,9 Гц, 2H), 5,53 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,5, 7,3 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,04 - 0,94 (m, 2H), 0,86 - 0,70 (m, 2H).</p>
76		429,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (ddd, J = 6,1, 3,6, 1,5 Гц, 2H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 5,53 (dd, J = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6, 2,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,01 - 0,96 (m, 2H), 0,75 (dd, J = 5,8, 4,8 Гц, 2H).</p>
77		405,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,45 (t, J = 4,1 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,51 (dd, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,6, 7,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).</p>
78		405,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 6,3, 0,8 Гц, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,51 (dd, J = 7,5, 2,3 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,8, 2,3 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,5, 7,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 0,7 Гц, 3H).</p>
79		419,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 6,7, 4,0 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 5,51 (dd, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6, 2,3 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,5, 7,5 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 0,7 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H).</p>

80		419,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,32 - 8,30 (m, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,2, 4,0 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 5,51 (dd, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6, 2,4 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,5, 7,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 0,6 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H).</p>
81		418,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,6, 0,6 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,50 (dd, J = 7,6, 2,5 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H), 4,34 (dd, J = 11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 1,1 Гц, 6H).</p>
82		418,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 7,6, 2,5 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 11,5, 2,4 Гц, 1H), 4,34 (dd, J = 11,6, 7,7 Гц, 1H), 3,84 - 3,83 (m, 6H).</p>

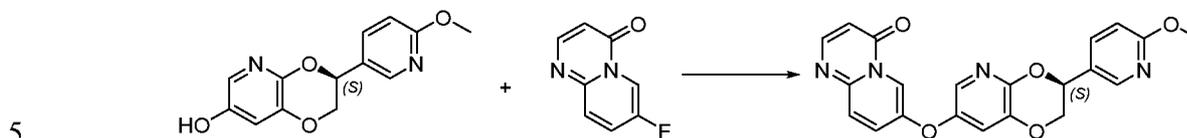
Представленные в таблице энантимеры подвергали хиральной ВЭЖХ при следующих условиях (скорость потока: 18 мл/мин; детектор: УФ 254 нм):

Соединение	Колонка	Подвижная фаза (0,1% аммиачной воды)	RT/мин	% ee
57	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 5:95	15,859	98%
58			18,723	95%
59	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 20:80	17,615	100%
60			21,996	97%
61	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 20:80	18,204	100%
62			21,943	95%
63	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 20:80	9,330	100%
64			17,490	96%
65	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 20:80	15,850	100%
66			16,710	100%
67	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 20:80	8,390	100%
68			9,030	99%
69	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 10:90	11,800	100%
70	ODH (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 10:90	8,700	89%
71	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 10:90	20,463	100%
72			10,654	100%
73	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 10:90	7,733	100%
74			6,241	100%
75	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 10:90	26,062	100%
76			9,441	100%
77	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 10:90	22,844	100%
78			11,352	100%
79	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол = 10:90	22,830	100%
80			8,636	100%
81	IC (2 × 25 см)	Ацетонитрил/этанол =	14,035	100%

82		10:90	10,213	100%
----	--	-------	--------	------

## Соединение 83

(S)-7-((3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)окси)-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он



(S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ол (60 мг, 0,23 ммоль), 7-фтор-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он (45 мг, 0,28 ммоль), карбонат цезия (112 мг, 0,35 ммоль) и безводный ДМФА (5 мл) вносили в реакционную колбу; и в атмосфере азота полученную смесь нагревали до 90°C и  
 10 перемешивали в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси вода (0,1% муравьиной кислоты):ацетонитрил = 100:0-0:100), а затем с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с применением градиента смеси  
 15 дихлорметан:метанол = 100:0-90:10), а затем подвергали перекристаллизации с применением этанола (30 мл) с получением 50 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z): 405,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, J = 2,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,10 (d, J = 1,6 Гц, 1H),  
 20 6,83 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 9,2, 7,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 11,7, 1,7 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 10,9, 9,0 Гц, 1H), 3,96 (s, J = 0,9 Гц, 3H).

Следующие соединения получали согласно методике получения соединения 83 с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов при соответствующих условиях, которые будут очевидны специалисту в данной  
 25 области техники.

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
------------	---------------------	-----------------------	--------------------

Соединение	Структурная формула	МС (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
84		419,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,60 (s, J = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (s, J = 2,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 9,7, 1,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 11,7, 1,4 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 11,1, 9,5 Гц, 1H), 3,96 (s, J = 1,2 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H).
85		405,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,63 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,10 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 11,7, 1,8 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 11,1, 9,0 Гц, 1H), 3,96 (s, J = 0,8 Гц, 3H).
86		419,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,60 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 9,7, 2,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 11,7, 2,5 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 11,7, 9,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

### Пример 3

#### Измерение киназной активности CSF1R на молекулярном уровне

##### 1. Реагенты и материалы:

- 5 Пептидный субстрат Tyr 1 Z-LYTE™: Invitrogen, PV3190;  
 Фосфорилированный пептидный субстрат Tyr 1 Z-LYTE™: Invitrogen, PV3258;  
 5X киназный буфер: Invitrogen, PV3189;  
 10 мМ АТФ: Invitrogen, PV3227;  
 Проявляющий реагент В: Invitrogen, PV3295;
- 10 Буфер для проявления: Invitrogen, P3127;  
 Останавливающий раствор: Invitrogen, P3094;  
 Рекombинантная киназа CSF1R человека: Invitrogen, PR4598A;  
 384-луночный планшет, черный: Corning, 3575;

Envision: Perkin Elmer.

## 2. Приготовление реакционных растворов

1) 1,33X киназный буфер: 5X киназный буфер разводили до 1,33X киназного буфера с помощью ddH<sub>2</sub>O.

5 2) Разведение 4X испытываемого соединения: Испытываемое соединение разводили в градиенте до 4-кратной реакционной концентрации, и концентрацию ДМСО поддерживали на уровне 8%. Конечная концентрация указанного соединения в реакции составляла: 1, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014, 0,00046 мкМ, и конечная концентрация ДМСО составляла 2%.

10 3) Смесь киназы/пептидного субстрата: В 1,33X киназном буфере указанную киназу и пептидный субстрат Тут 1 Z-LYTE™ разводили до 0,12 мкг/мл и 4 мкМ, соответственно, с получением смеси киназы/пептидного субстрата. Указанную смесь осторожно перемешивали с помощью пипетки.

15 4) Раствор фосфорилированного пептидного субстрата (ФП-раствор): 0,4 мкл фосфорилированного пептидного субстрата Тут1 Z-LYTE™ добавляли к 99,6 мкл 1,33X киназного буфера.

5) Раствор АТФ: 10 мМ АТФ разводили до 760 мкМ с помощью 1,33X киназного буфера с получением раствора АТФ.

20 6) Проявляющий раствор: Проявляющий реагент В разводили буфером для проявления в соотношении 1:200.

## 3. Способы

1) Киназная реакция (система 10 мкл)

25 2,5 мкл 4X испытываемого соединения вносили в каждую реакционную лунку 384-луночного планшета, и соответствующий объем 8% ДМСО вносили в контрольную лунку. Планшет помещали на лед. В каждую лунку последовательно вносили 5 мкл смеси киназы/пептидного субстрата, 2,5 мкл киназного буфера и раствора АТФ. Создавали три контрольные группы: группа С1 содержала только киназный буфер, группа С2 содержала смесь киназы/пептидного субстрата, киназный буфер и АТФ, а группа С3 содержала 5 мкл ФП-раствора. После 30 добавления компонентов реакции 384-луночный планшет герметично закрывали и инкубировали при 25-30°C в течение 1 ч в темноте.

2) Реакция проявления

В каждую лунку вносили 5 мкл проявляющего раствора, герметично закрывали и инкубировали при 25-30°C в течение еще 1 ч в темноте.

### 3) Остановка реакции и считывание планшета

В каждую лунку вносили 5 мкл останавливающего раствора. Измеряли значение для кумарина (возбуждение при 400 нм, эмиссия при 445 нм) и значение для флуоресцеина (возбуждение при 400 нм, эмиссия при 520 нм), соответственно.

### 4. Анализ данных

$$\% \text{ степени фосфорилирования} = 100\% - 100\% \times [\text{ОЭ} \times \text{СЗ 520 нм} - \text{СЗ 445 нм}] / [(\text{С1 445 нм} - \text{СЗ 445 нм}) + \text{ОЭ} \times (\text{СЗ 520 нм} - \text{С1 520 нм})],$$

10 где

ОЭ (отношение эмиссии): показания эмиссии кумарина (445 нм)/показания эмиссии флуоресцеина (520 нм);

СЗ 445 нм: показания эмиссии 100% фосфорилированного кумарина;

СЗ 520 нм: показания эмиссии 100% фосфорилированного флуоресцеина;

15 С1 445 нм: показания эмиссии 0% фосфорилированного кумарина;

С1 520 нм: показания эмиссии 0% фосфорилированного флуоресцеина.

$$\% \text{ степени ингибирования (СИ)} = [1 - \% \text{ степени фосфорилирования}_{\text{испытываемого образца}} / 100\% \text{ степени фосфорилирования}_{\text{контроля}}] \times 100\%,$$

20 где

% степени фосфорилирования<sub>испытываемого образца</sub>: степень фосфорилирования испытываемого соединения;

100% степени фосфорилирования<sub>контроля</sub>: степень фосфорилирования контрольной группы СЗ.

25 **5. Значения IC<sub>50</sub>**: рассчитаны с применением программного обеспечения XL-Fit™ (версия 5.3), поставляемого ID Business Solutions (Guildford, Великобритания), которое является дополнительным программным обеспечением для Microsoft Excel.

### 6. Результаты испытаний

№ соединения	IC <sub>50</sub> (мкМ)	№ соединения	IC <sub>50</sub> (мкМ)	№ соединения	IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,01	17	0,015	33	0,150
2	0,11	18	0,033	34	0,499
3	0,081	19	0,005	35	0,006

4	0,129	20	0,024	36	0,021
5	0,134	21	0,013	37	0,033
6	0,007	22	0,012	38	0,024
7	0,015	23	0,005	39	0,015
8	0,067	24	0,003	40	0,033
9	0,063	25	0,008	41	0,023
10	0,044	26	0,006	42	0,013
11	0,061	27	0,016	43	0,004
12	0,013	28	0,070	44	0,004
13	0,008	29	0,006	45	0,036
14	0,028	30	0,460	46	0,028
15	0,010	31	0,006	47	0,013
16	0,022	32	0,003	48	0,005
49	0,023	62	0,004	75	0,015
50	0,073	63	0,005	76	0,008
51	0,008	64	0,010	77	0,080
52	0,019	65	0,005	78	0,026
53	0,003	66	0,010	79	0,030
54	0,002	67	0,005	80	0,013
55	0,008	68	0,006	81	0,010
56	0,012	69	0,003	82	0,011
57	0,015	70	0,008	83	0,007
58	0,012	71	0,030	84	0,008
59	0,005	72	0,014	85	0,017
60	0,006	73	0,006	86	0,008
61	0,003	74	0,005		

#### Пример 4

##### Обнаружение активности фосфорилирования CSF1R на клеточном уровне

##### 1. Клеточная линия

5 ТНР-1 (ATCC), клетки острого моноцитарного лейкоза человека. Указанные клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС).

##### 2. Реагенты и приборы

- Набор для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) фосфорилирования CSF1R человека: R&D, №DYC3268-2;
- Раствор для культивирования RPMI 1640: GIBCO, №10491;
- Рекомбинантный цитокин M-CSF человека: R&D, №216-MC-500;
- Буфер для лизиса клеток: Cell Signal, №9803S;

- Буфер 1X PBS (1 л): 8,0 г NaCl, 0,2 г KCl, 3,58 г Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-12H<sub>2</sub>O, 0,24 г KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> растворяли в 1 л dd H<sub>2</sub>O, и pH доводили до 7,4;

- Блокирующий раствор: буфер PBS, содержащий 1% бычьего сывороточного альбумина (БСА);

5       • Промывочная жидкость PBST: буфер PBS, содержащий 0,05% Твина-20;

- Хромогенный субстрат: R&D, №DY999;

- 2 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>;

- Микролуночный планшет-ридер: Labsystems Multiskan K3: Thermo; Envision: Perkin Elmer;

10       • Планшет для ELISA: Corning, №9018;

- Планшет для культивирования клеток: Facol, №353027.

### **3. Обработка клеток и приготовление буфера для лизиса**

Клетки ТНР-1 ресуспендировали в растворе для культивирования RPMI-1640, содержащем 2% ФБС, и культуру вносили в 96-луночный планшет при плотности  
15  $5 \times 10^4$ /лунку, 50 мкл/лунку, и культивировали в клеточном инкубаторе при 5% CO<sub>2</sub> и 37°C в течение ночи. Испытываемое соединение разводили бессывороточной средой RPMI-1640 до 3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014, 0,005 и 0,002 мкМ, и концентрация ДМСО составляла 5%. 5 мкл разведенного соединения добавляли к 50 мкл системе культивирования клеток, культуру культивировали в клеточном  
20 инкубаторе при 5% CO<sub>2</sub>, 37°C в течение 60 мин, к клеткам добавляли 300 нг/мл М-CSF, и полученную смесь стимулировали в клеточном инкубаторе при 37°C в течение 1 мин, добавляли 50 мкл буфера для лизиса клеток и хранили в холодильнике при -80°C.

### **4. Стадии обнаружения согласно ELISA**

25       100 мкл/лунку антитела захвата p-CSF1R, разведенного до 0,8 мкг/мл с применением PBS, вносили в планшет для ELISA, и указанный планшет покрывали на шейкере при комнатной температуре в течение ночи. Культуру промывали с применением PBST, а затем добавляли блокирующий раствор и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Культуру промывали с применением PBST,  
30 добавляли 90 мкл буфера для лизиса клеток и инкубировали на шейкере при 25°C в течение 2 ч. Планшет трижды промывали с применением PBST, добавляли 100 мкл детектирующего антитела к фосфотирозину-HRP (p-tyrosine-HRP), разведенного

разбавителем 0,1% БСА-PBS, и инкубировали на шейкере при 25°C в течение 2 ч.

Планшет промывали промывочной жидкостью PBST, добавляли 100 мкл

хромогенного субстрата и инкубировали при комнатной температуре в течение 10-

20 мин. Реакцию останавливали путем добавления 50 мкл 2 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сигнал

5 оптической плотности (450/570 нм) каждой лунки определяли с помощью Labsystems Multiskan K3 или Envision.

## 5. Анализ данных

$$\text{Степень ингибирования (\%)} = 100 \% - \frac{\text{Показания для лунки, обработанной лекарственным средством - фоновые показания}}{\text{Показания для лунки с клетками - фоновые показания}} \times 100\%$$

где

- Показания для лунки, обработанной лекарственным средством:

10 индикация сигнала оптической плотности лунки с клетками при обработке испытываемым соединением.

- Фоновые показания: индикация сигнала оптической плотности лунки без клеток, но с буфером для лизиса клеток.

15 Показания для лунки с клетками: индикация сигнала оптической плотности лунки с клетками, не обработанной указанным соединением.

6. **Расчет IC<sub>50</sub>:** получен с применением программного обеспечения XL-Fit 5.3.

## 7. Результаты испытаний

№ соединения	IC <sub>50</sub> (мкМ)	№ соединения	IC <sub>50</sub> (мкМ)	№ соединения	IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,052	20	0,06	40	0,19
2	0,626	21	0,008	41	0,551
6	0,004	22	0,009	42	0,078
7	0,023	23	0,129	43	0,054
8	0,029	24	0,034	44	0,019
9	0,006	25	0,004	45	0,061
10	0,080	26	0,108	46	0,005
11	0,164	27	0,045	47	0,012
12	0,005	29	0,023	48	0,005
13	0,017	31	0,010	49	0,060
14	0,048	32	0,004	50	0,197
15	0,015	35	0,012	51	0,006
16	0,005	36	0,056	52	0,034

17	0,018	37	0,140	53	0,019
18	0,005	38	0,381	54	0,022
19	0,031	39	0,300	55	0,007
56	0,014	66	0,056	76	0,018
57	0,016	67	0,016	78	0,064
58	0,026	68	0,021	79	0,182
59	0,050	69	0,017	80	0,022
60	0,052	70	0,015	81	0,032
61	0,029	71	0,114	82	0,013
62	0,047	72	0,032	83	0,138
63	0,018	73	0,017	84	0,084
64	0,042	74	0,009	85	0,154
65	0,010	75	0,117	86	0,056

## Пример 5

### Анализ жизнеспособности клеток макрофагов

#### 1. Реагенты и приборы

- 5 Ficoll-Paque PLUS: GE Healthcare, №17-1440-02;  
 Набор для выделения человеческих моноцитов Monocyte Isolation Kit II:  
 Miltenyi, №130-091-153;  
 Буфер RoboSep: Stemcell technologies, №20104;  
 LS Columns: Miltenyi Biotec, №130-042-401;
- 10 Рекомбинантный человеческий M-CSF (rh M-CSF): R&D Systems, №216-MC-025;  
 Рекомбинантный мышинный M-CSF (rm M-CSF): R&D Systems, №416-ML-050;  
 Раствор 0,25% трипсина-ЭДТА: GIBCO, №25200-072;  
 Пенициллин/стрептомицин: GIBCO, №15140122;
- 15 CellTiter-Glo® 2.0: Promega, №G9243;  
 96-луночный планшет с покрытием из поли-D-лизина Biocoat: Corning,  
 №356692;  
 Envision: PerkinElmer.

#### 2. Методика анализа

- 20 1) Выделение клеток макрофагов, происходящих из моноцитов человека (hMDM)

- Периферическую кровь собирали у здоровых добровольцев и разводили равным объемом PBS.
  - 15 мл Ficoll вносили в центрифужную пробирку объемом 50 мл, после чего добавляли 20 мл разведенной крови и центрифугировали в течение 30 мин при 400 g.
  - Мононуклеарные клетки на границе раздела собирали и разводили 4-кратным объемом PBS, после чего центрифугировали в течение 10 мин при 400 g.
  - Клетки промывали с применением 50 мл PBS и центрифугировали в течение 10 мин при 200 g дважды для удаления тромбоцитов.
  - Моноциты выделяли с помощью набора для выделения человеческих моноцитов Monocyte Isolation Kit II в соответствии с инструкциями производителя.
  - Моноциты однократно промывали с применением PBS (центрифугировали в течение 5 мин при 400 g) и ресуспендировали в RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС), пенициллина/стрептомицина.
  - К клеткам добавляли 100 нг/мл rh M-CSF (конечная концентрация) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 6 суток; среду меняли каждые двое суток.
- 2) Выделение клеток макрофагов, происходящих из костного мозга мыши (mBMDM)
- Мышей C57BL/6j очищали с применением 75% этанола.
  - Бедренную кость и большеберцовую кость извлекали и удаляли с костей всю мышечную ткань.
  - Клетки костного мозга вносили в пробирку объемом 1,5 мл с 1 мл среды с применением шприца объемом 5 мл.
  - Свежие клетки ресуспендировали и промывали с применением PBS.
  - К клеткам добавляли 10 нг/мл rm M-CSF (конечная концентрация) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 6 суток; среду меняли каждые двое суток.
- 3) CellTiter-Glo

- Клетки hMDM или mBMDM собирали с применением раствора 0,25% трипсина-ЭДТА.
- 100 мкл суспензии клеток hMDM или mBMDM высевали в 96-луночный планшет при 5000 клеток/лунку с добавлением rh M-CSF (100 нг/мл) или gm M-CSF (10 нг/мл), соответственно. Клетки без rh M-CSF или gm M-CSF применяли в качестве фонового контроля.
- 10 мкл серийно разведенных соединений или среды, содержащей 0,1% ДМСО (в качестве контроля), вносили в указанный планшет, после чего инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 4 суток.
- Клетки обрабатывали 50 мкл реагента CellTiter-Glo на орбитальном шейкере в течение 10 мин.
- Сигнал люминесценции планшетов считывали на Envision.

### 3. Анализ данных

$$\text{Степень ингибирования (\%)} = 100\% - \frac{\text{Соединение}_{\text{люм}} - \text{Фон}_{\text{люм}}}{\text{Клетка}_{\text{люм}} - \text{Фон}_{\text{люм}}} \times 100\%$$

- Соединение<sub>люм</sub>: сигнал люминесценции при обработке указанными соединениями;
- Клетка<sub>люм</sub>: сигнал люминесценции при обработке 0,1% ДМСО;
- Фон<sub>люм</sub>: сигнал люминесценции при обработке 0,1% ДМСО без rh M-CSF/ gm M-CSF.

### 4. Расчет IC<sub>50</sub>

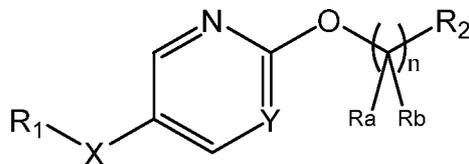
Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью XL-Fit 5.3 с применением модели подгонки №205.

### 5. Результаты

Согласно описанному выше анализу соединения согласно настоящему изобретению продемонстрировали хорошую активность в ингибировании клеток макрофагов, происходящих из моноцитов человека, или клеток макрофагов, происходящих из костного мозга мыши.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

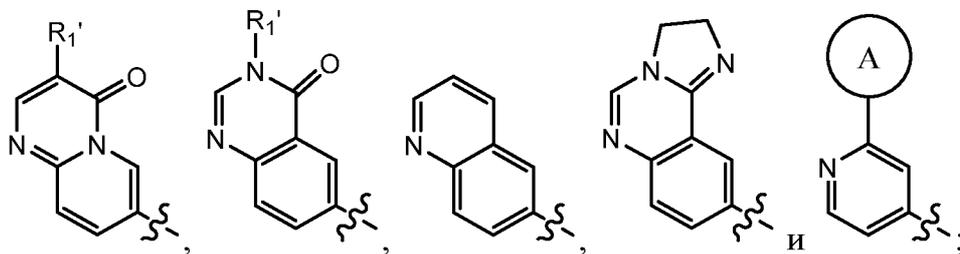
1. Соединение формулы (I):



5

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где



R<sub>1</sub> выбран из:



выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых

10 необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: - CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила), -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN и -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH;

R<sub>1</sub>' выбран из H, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила), C<sub>3-8</sub> циклоалкила, 4-8-  
15 членного гетероциклила и NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; каждый R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо выбран из H, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH и -O(C<sub>1-6</sub> алкила); или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо;

X представляет собой O или CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; каждый R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбран из H,  
20 галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

Y представляет собой N или CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), -C<sub>1-6</sub> алкилен-CN, -C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

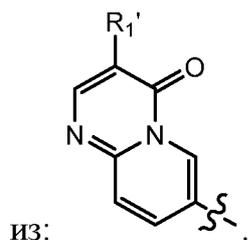
каждый  $R_a$  и  $R_b$  независимо выбран из H, галогена, -CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила);

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

5  $R_2$  представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила),  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, где  
10 каждый  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-O(C_{1-6}$  галогеналкила),  $-C_{1-6}$  алкилен-CN и  $-C_{1-6}$  алкилен-OH;

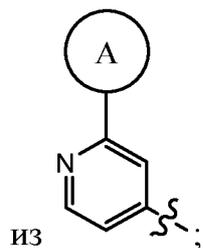
или, когда Y представляет собой  $CR_3$ , и n не составляет 0,  $R_3$  и один из  $R_a$   
15 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, и атомом (атомами) помимо указанных атомов углерода образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват,  
20 рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где  $R_1$  выбран



3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват,  
рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 2, где  $R_1'$   
25 выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $NR_4R_5$ ;  $R_4$  и  $R_5$  оба представляют собой H; или  $R_4$  и  $R_5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо; предпочтительно  $R_1'$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где R<sub>1</sub> выбран



представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно

5 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>1-6</sub>

алкилен-ОН; предпочтительно  представляет собой пиразолил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-</sub>

6 алкила и -C<sub>1-6</sub> алкилен-ОН; более предпочтительно  представляет собой пиразолил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо  
10 выбранными из C<sub>1-6</sub> алкила.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-4, где X представляет собой O или CH<sub>2</sub>; и предпочтительно X представляет собой O.

15

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-5, где Y представляет собой N или CR<sub>3</sub>; и R<sub>3</sub> выбран из H, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила).

20

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 6, где Y представляет собой CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> выбран из H, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) или -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила); предпочтительно R<sub>3</sub> представляет собой -O(C<sub>1-6</sub> алкил); и более предпочтительно R<sub>3</sub> представляет собой -O(C<sub>1-3</sub> алкил).

25

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-7, где  $R_a$  и  $R_b$  оба представляют собой H, и  $n$  составляет 0, 1 или 2; и предпочтительно  $R_a$  и  $R_b$  оба представляют собой H, и  $n$  составляет 1.

5

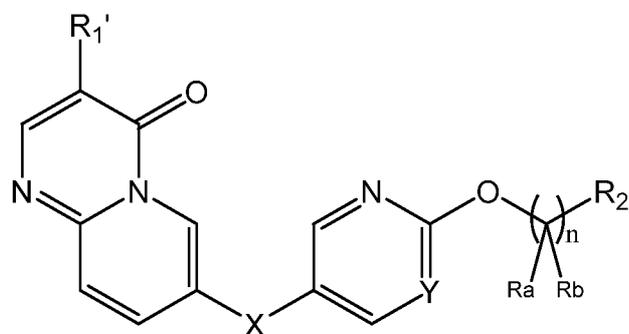
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-8, где  $R_2$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $-C_{1-6}$  алкилен-CN,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где каждый  $C_{3-8}$  циклоалкил или 5-6-членный гетероарил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами.

10

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 9, где  $R_2$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $C_{3-8}$  циклоалкила, где  $C_{3-8}$  циклоалкил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами.

20

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-1a):



25

(I-1a)

где

$R_1'$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $NR_4R_5$ ;  $R_4$  и  $R_5$  оба представляют собой H; или  $R_4$  и  $R_5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо; предпочтительно образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое помимо атома N, к которому присоединены  $R_4$  и  $R_5$ , содержит 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, и более предпочтительно образуют морфолиновое кольцо;

X представляет собой O или  $CH_2$ ;

Y представляет собой N или  $CR_3$ ;  $R_3$  выбран из H, -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила, -O( $C_{1-6}$  алкила) и -O( $C_{1-6}$  галогеналкила);

$R_a$  и  $R_b$  оба представляют собой H;

n составляет 0, 1 или 2; и

$R_2$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкинила, -O( $C_{1-6}$  алкила), - $C_{1-6}$  алкилен-CN, - $C_{1-6}$  алкилен-OH,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где каждый  $C_{3-8}$  циклоалкил или 5-6-членный гетероарил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 11, где

$R_1'$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

X представляет собой O;

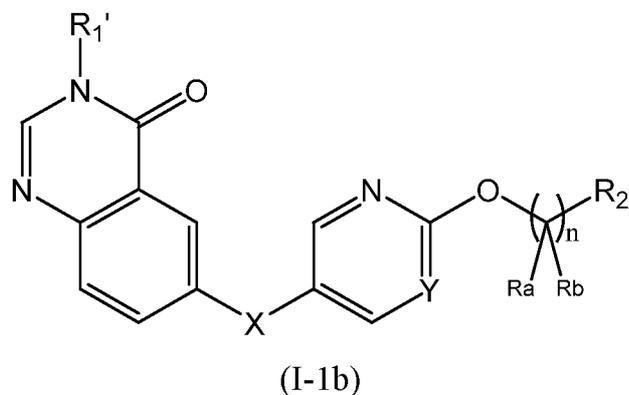
Y представляет собой  $CR_3$ ;  $R_3$  выбран из H, -CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила, -O( $C_{1-6}$  алкила) и -O( $C_{1-6}$  галогеналкила);

$R_a$  и  $R_b$  оба представляют собой H;

n составляет 1; и

$R_2$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила, -O( $C_{1-6}$  алкила) и  $C_{3-8}$  циклоалкила, где  $C_{3-8}$  циклоалкил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-1b):



5

где

R<sub>1</sub>' выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила;

X представляет собой O;

Y представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-</sub>

10 6 галогеналкила);

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H;

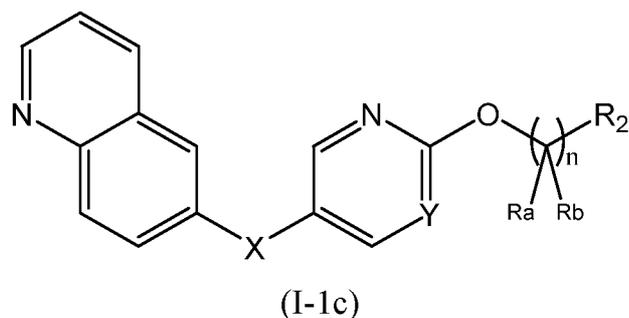
n составляет 1 или 2; и

R<sub>2</sub> представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила)

15 и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где указанное

20 соединение имеет структуру формулы (I-1c):



где

X представляет собой O;

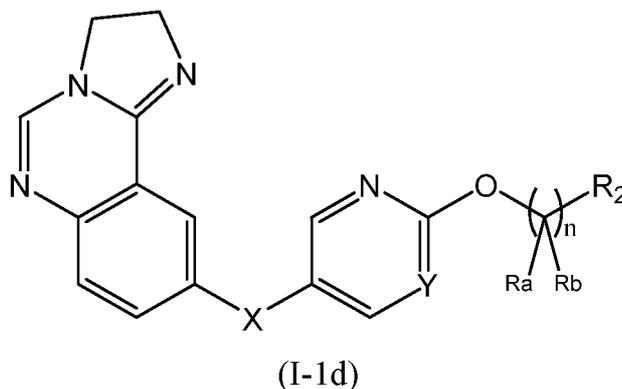
Y представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H;

n составляет 1 или 2; и

5 R<sub>2</sub> представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

10 15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-1d):



15 где

X представляет собой O;

Y представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub> галогеналкила);

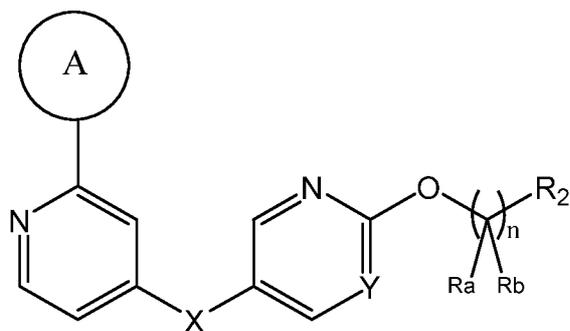
R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H;

20 n составляет 1 или 2; и

R<sub>2</sub> представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами.

25

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-1e):



(I-1e)

где



представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно  
5 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила;



предпочтительно  представляет собой пиразолил, который необязательно  
замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила;

X представляет собой O или CH<sub>2</sub>;

Y представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и -O(C<sub>1-6</sub>  
10 галогеналкила);

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> оба представляют собой H;

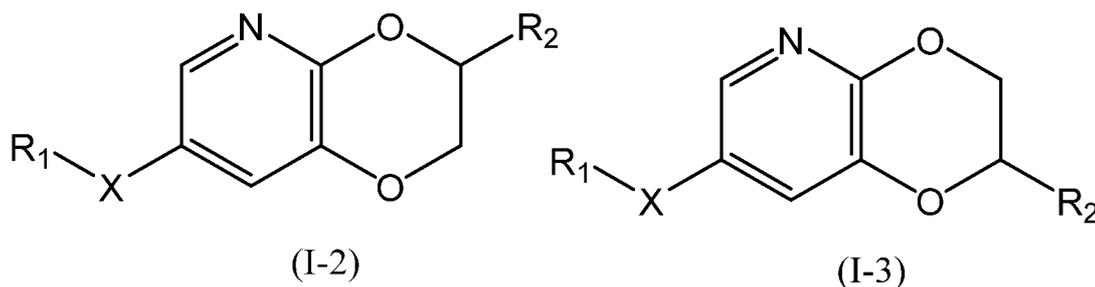
n составляет 1 или 2; и

R<sub>2</sub> представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или  
более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила)  
15 и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно  
замещен одним или более галогенами.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват,  
рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где, когда Y  
20 представляет собой CR<sub>3</sub>, и n не составляет 0, R<sub>3</sub> и один из R<sub>a</sub> совместно с атомами  
углерода, к которым они присоединены, и атомом (атомами) помимо указанных  
атомов углерода образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват,  
25 рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 17, где

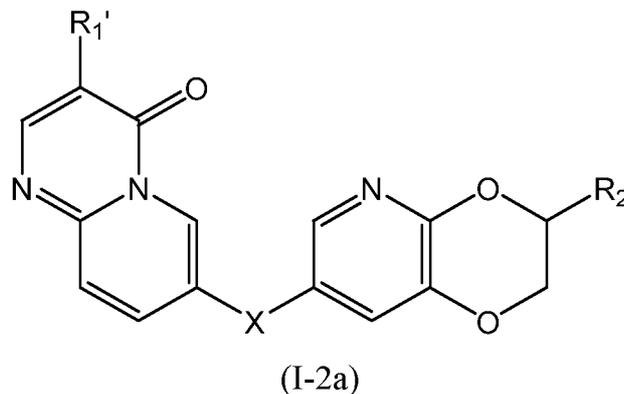
указанное соединение имеет структуру формулы (I-2) или формулы (I-3); и предпочтительно указанное соединение имеет структуру формулы (I-2):



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $X$  являются такими, как определено в п. 1.

5

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 18, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-2a):



10

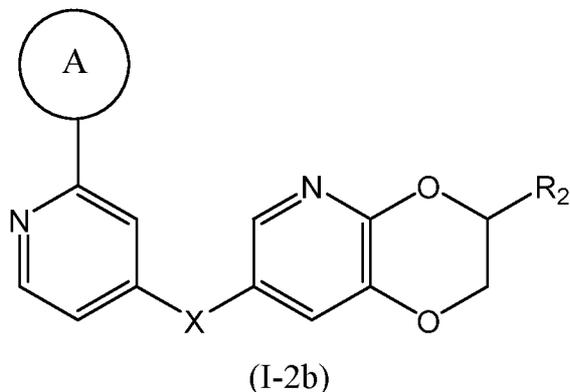
где

$R_1'$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

$X$  представляет собой O;

$R_2$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых  
15 необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и  $C_{3-8}$  циклоалкила, где  $C_{3-8}$  циклоалкил в качестве заместителя  $R_2$  необязательно замещен одним или более галогенами; и предпочтительно  $R_2$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -  
20  $O(C_{1-6}$  алкила) и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 18, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-2b):



5

где



представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>1-6</sub>

алкилен-ОН; предпочтительно  представляет собой пиразолил, который

10

необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>1-6</sub> алкилен-ОН; более предпочтительно  представляет собой пиразолил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C<sub>1-6</sub> алкила;

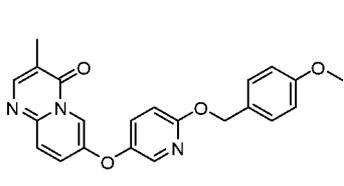
X представляет собой O;

15

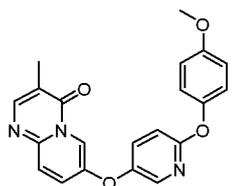
R<sub>2</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила, где C<sub>3-8</sub> циклоалкил в качестве заместителя R<sub>2</sub> необязательно замещен одним или более галогенами; предпочтительно R<sub>2</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых

20 необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и более предпочтительно R<sub>2</sub> представляет собой пиридил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и C<sub>3-8</sub> циклоалкила.

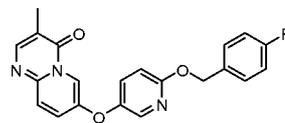
21. Соединение формулы (I) по п. 1, которое выбрано из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых солей



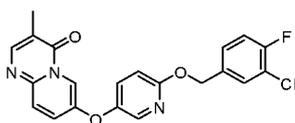
1



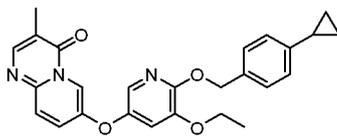
2



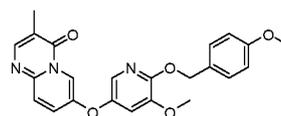
3



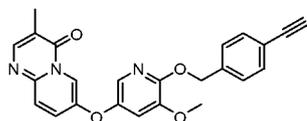
4



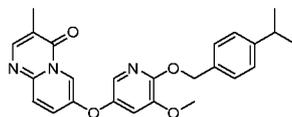
5



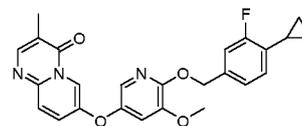
6



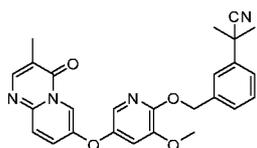
7



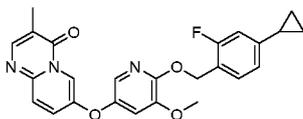
8



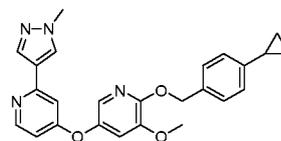
9



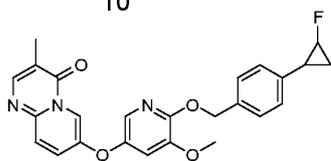
10



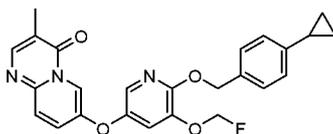
11



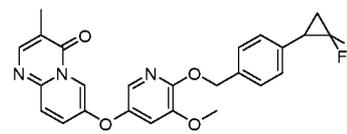
12



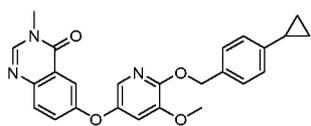
13



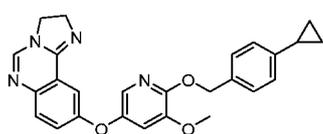
14



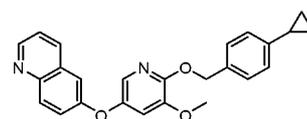
15



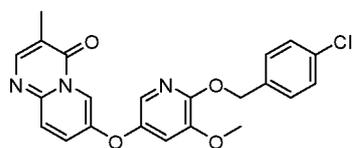
16



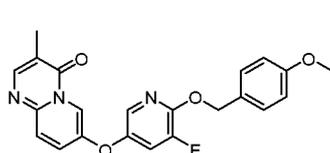
17



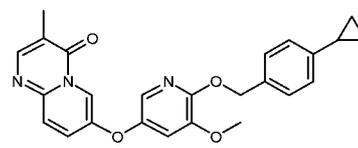
18



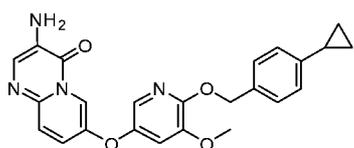
19



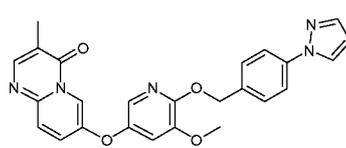
20



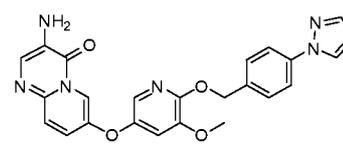
21



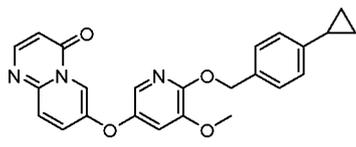
22



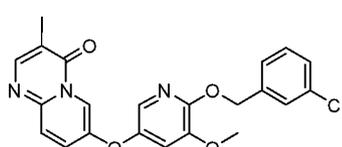
23



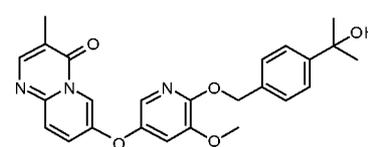
24



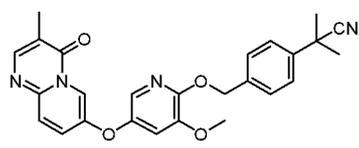
25



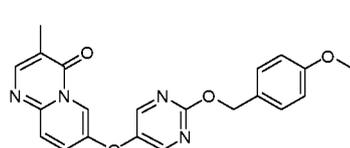
26



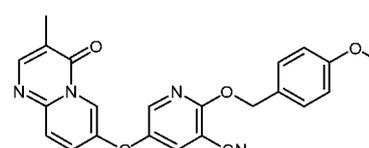
27



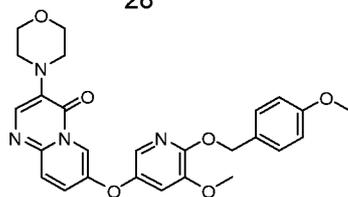
28



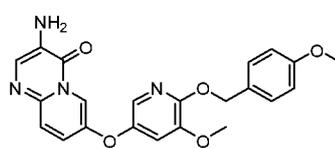
29



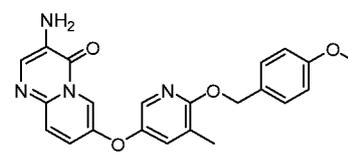
30



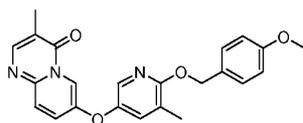
31



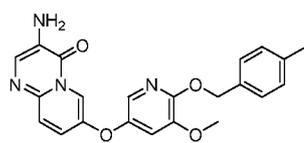
32



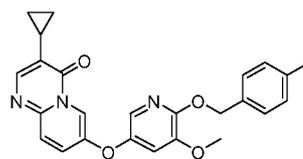
33



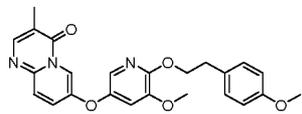
34



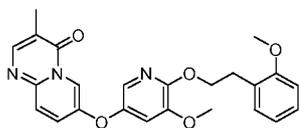
35



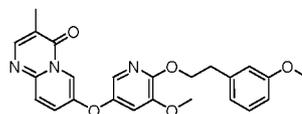
36



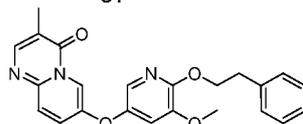
37



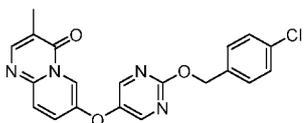
38



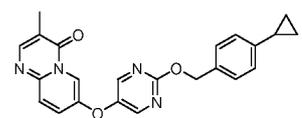
39



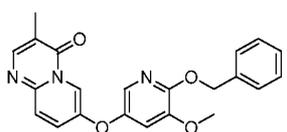
40



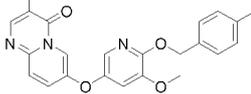
41



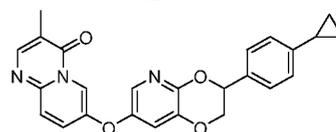
42



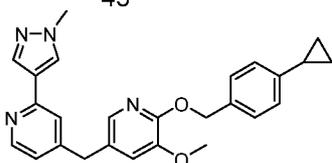
43



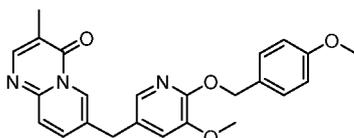
44



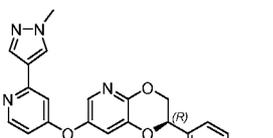
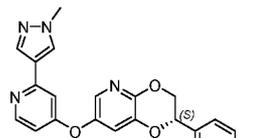
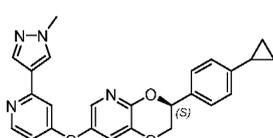
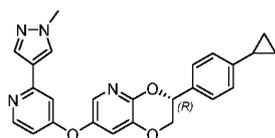
45



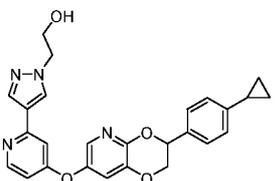
46



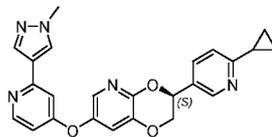
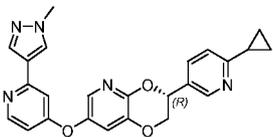
47



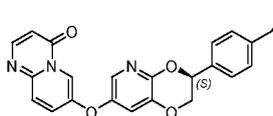
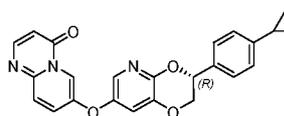
48-51



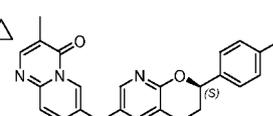
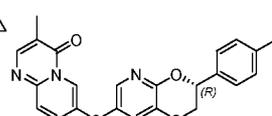
52



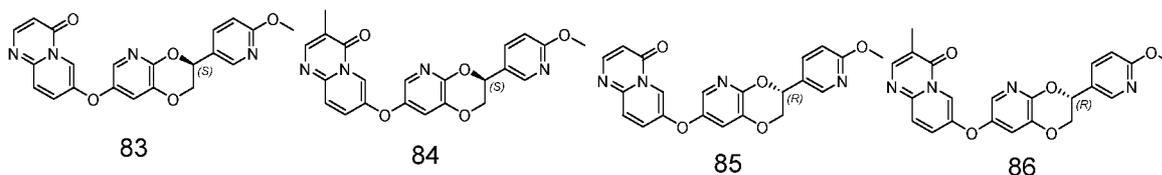
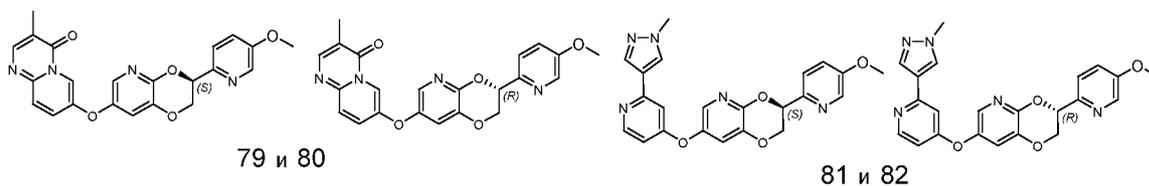
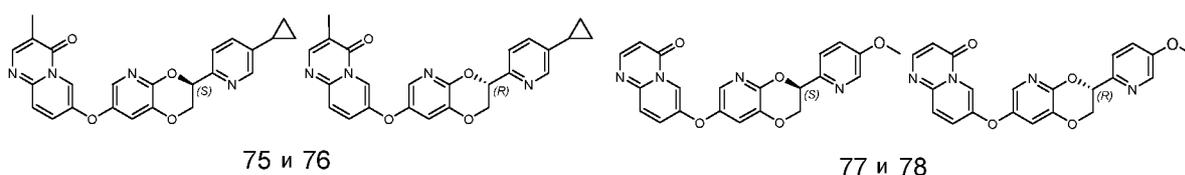
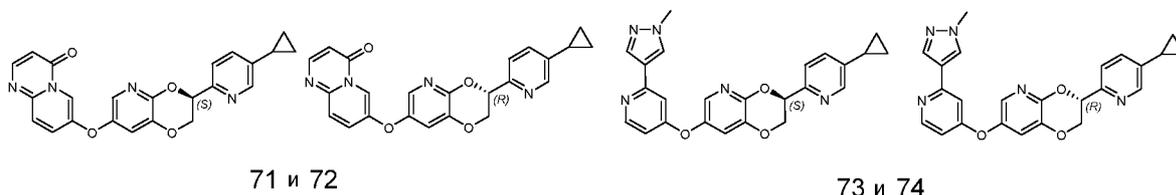
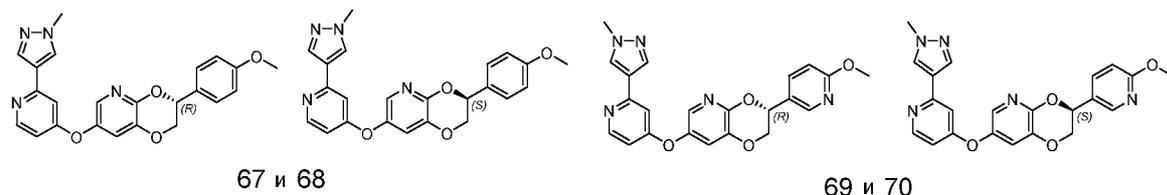
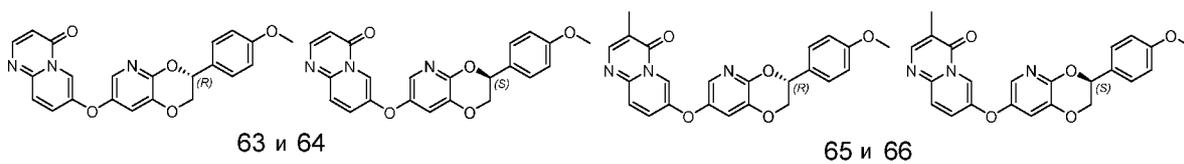
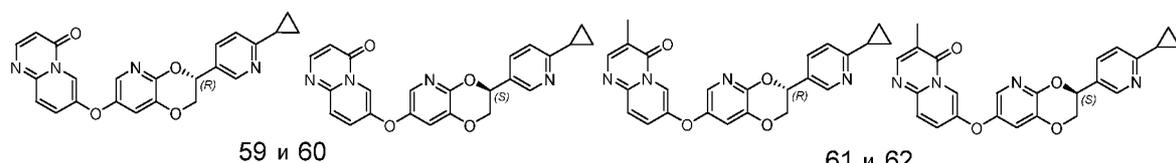
53 и 54



55 и 56



57 и 58



22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его  
5 фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-21 и необязательно  
содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

23. Способ ингибирования активности CSF-1R *in vivo* или *in vitro*,  
включающий приведение CSF-1R в контакт с эффективным количеством  
10 соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-21.

24. Способ лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-21.

25. Способ по п. 24, в котором указанное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание, рак, метаболическое заболевание, ожирение или связанное с ожирением заболевание.

26. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-21 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного CSF-1R или по меньшей мере частично CSF-1R, у субъекта.

27. Применение по п. 26, в котором указанное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание, рак, метаболическое заболевание, ожирение или связанное с ожирением заболевание.

28. Применение по п. 27, в котором указанное аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, коллаген-индуцированного артрита, остеоартрита, пигментного виллонодулярного синовита (ПВНС), системной красной волчанки, рассеянного склероза, системной склеродермии, аутоиммунного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, атопического дерматита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, болезни Бехчета, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, спинального артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), панкреатита, ишемически-реперфузионного повреждения паренхиматозных органов, отторжения трансплантированного органа, септицемии, синдрома системного воспалительного ответа и повреждения органов,

вызванного химиотерапией; указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Паркинсона (БП), множественной системной атрофии, болезни Альцгеймера (БА), лобно-височной долевого деменции, болезни Хантингтона (БХ), кортикобазальной дегенерации, спиноцеребеллярной атаксии, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА) и наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН); и указанный рак представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, такие как рак яичников, рак легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), опухоль головного мозга (включая глиобластому (GBM)),

5

10 теносиновиальная гигантоклеточная опухоль, гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), рак желудка, рак пищевода, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак груди, рак шейки матки, меланома, мезотелиома, мезотелиальная карцинома, рак почки, рак печени, карцинома щитовидной железы, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, рак

15 мочевого пузыря, рак эндометрия, хориокарцинома, карцинома надпочечников, саркома, лейкоз, лимфома или миелома.

29. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-21 и по меньшей мере один

20 дополнительный терапевтический агент.

30. Фармацевтическая комбинация по п. 29, в которой указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой

25 противовоспалительный агент или антинеопластический агент; и предпочтительно указанный антинеопластический агент выбран из радиотерапевтического агента, химиотерапевтического агента, ингибитора или агониста иммунных контрольных точек и терапевтического агента направленного действия.