

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **028194**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.10.31

(21) Номер заявки
201591727

(22) Дата подачи заявки
2014.03.13

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ БИАРИЛАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ

(31) 61/783,558

(32) 2013.03.14

(33) US

(43) 2016.05.31

(86) PCT/US2014/026107

(87) WO 2014/151616 2014.09.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

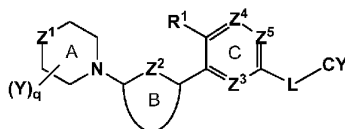
(72) Изобретатель:
**Аверса Роберт, Барсанти Пол А.,
Бургер Мэттью, Диллон Майкл
Патрик, Дипеса Алан, Ху Чэн,
Лоу Ян, Нисигути Жизель, Пань
Юэ, Поляков Валерий, Рамуртхи**

**Савитхри, Рико Элис, Сетти Лина,
Смит Аарон, Субраманиан Шарадха,
Тафт Бенджамин, Таннер Хью, Вань
Лифын, Юсуфф Наим (US)**

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

(56) WO-A1-2006005918
N. BABCHIA ET AL.: "The PI3K/Akt
and mTOR/P70S6K Signaling Pathways in Human
Uveal Melanoma Cells: Interaction with B-Raf/
ERK", INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY &
VISUAL SCIENCE, vol. 51, no. 1, 1 January 2010
(2010-01-01), pages 421-429, XP055046622, ISSN:
0146-0404, DOI: 10.1167/iovs.09-3974, the whole
document

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

как описано в настоящем документе, и к их солям, к вариантам терапевтического применения этих соединений для лечения нарушений, связанных с активностью киназы Raf. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к композициям, содержащей эти соединения и терапевтически совместные средства.

B1

028194

028194

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединениям, которые ингибируют киназы Raf, и, таким образом, могут использоваться для лечения некоторых нарушений, связанных с избыточной активностью киназы Raf, включая нарушения клеточной пролиферации, например злокачественные опухоли. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам применения этих соединений для лечения состояний, в том числе злокачественной опухоли.

Уровень техники

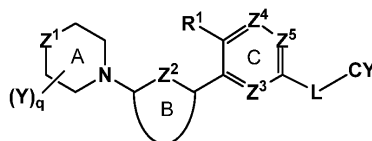
Протеинкиназы вовлечены в очень сложные каскады сигнальных путей, которые регулируют большинство клеточных функций, включая выживание и пролиферацию клеток. Эти пути передачи сигналов в значительной степени изучены, в частности, в контексте нарушений, вызванных расстройством регуляции клеточных функций, таких как злокачественная опухоль. Интенсивно изучаются митоген-активированный протеинкиназный (МАРК) каскад и, например, киназы этого пути (например, RAS, RAF, MEK и ERK) использовали в качестве мишеней для разработки лекарственных средств. В значительной части злокачественных новообразований (в более 30% всех опухолей и в 40% меланом) был обнаружен мутированный B-Raf и сообщалось о нескольких кандидатах лекарственных средствах, которые ингибируют обычный мутант B-Raf (V600E, активирующая мутация обнаружена в большом числе злокачественных опухолей, в частности, при меланоме кожи, раке щитовидной железы, колоректальном раке и раке яичника), в том числе GDC-0879, PLX4032 и PLX4720, а другие ингибиторы нацелены на C-Raf или B-Raf (или на обе протеинкиназы), включая сорафениб, XL281 RAF265 и BAY43-9006. Эти примеры показывают, что соединения, которые ингибируют B-Raf или C-Raf, могут использоваться для лечения различных злокачественных опухолей.

Каскад сигнальных путей МАРК включает киназы RAS, Raf, MEK и ERK, каждая из которых на самом деле представляет собой группу родственных белков. Так как они действуют совместно как каскад передачи сигнала, то число отдельных киназ и их различная специфичность в отношении субстрата создает сложный и крайне разветвленный путь. Roskoski, Biochem. Biophys. Res. Comm., 399, 313-17 (2010). Raf, например, состоит из мономеров, обозначенных как A-Raf, B-Raf и C-Raf (также называется Raf-1), каждый из которых действует преимущественно как димер. Комплекс RAF включает гетеродимеры, а также гомодимеры этих трех видов, приводя общее число димерных видов в группе Raf к шести, и каждый из них имеет число сайтов, где фосфорилирования по серину, треонину или тирозину может привести либо к активации, либо к ингибированию. Matallanas, et al., Genes and Cancer 2:232 (2011, публикация online 10 мая 2011). Вследствие сложности этого пути и его регуляции, как было опубликовано, ингибиторы B-Raf могут вызывать парадоксальную активацию пути, по-видимому, из-за конформационных воздействий на киназный домен Raf, которые влияют на димеризацию, мембранную локализацию и на взаимодействие с RAS-GTP. Hatzivassiliou, et al., Nature, vol. 464, 431-36 (18 марта 2010). В частности, АТФ-конкурентные ингибиторы могут иметь противоположный эффект на путь передачи сигнала, либо как ингибиторы, либо как активаторы, в зависимости от клеточного контекста. В результате, ингибиторы B-Raf, эффективные против опухолей с активирующей мутацией B-Raf V600E, могут быть не так эффективны, как ожидалось для опухолей с B-Raf дикого типа или с мутациями KRas.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам киназ Raf, включая A-Raf, B-Raf и/или C-Raf, и к применению этих соединений для лечения нарушений, связанных с избыточными или нежелательными уровнями активности Raf, например некоторых видов злокачественных опухолей. Соединения по изобретению минимизируют нежелательные эффекты активации пути, и таким образом могут быть более эффективными с более прогнозируемым действием *in vivo*, чем ингибиторы B-Raf, которые вызывают парадоксальную активацию пути, даже если они имеют сходную активность *in vitro*. Соединения по изобретению связываются "DFG-out" путем, что делает их ингибиторами типа 2, о которых сообщалось, что они менее склонны вызывать парадоксальную активацию. Они также крайне отличаются по структуре от известных ингибиторов типа 2, например сорафениба и RAF265. J. Med. Chem. 2012, vol. 55, 3452-78. Соединения, таким образом, подходят для лечения опухолей с B-Raf дикого типа и мутацией KRas, а также опухолей с мутацией B-Raf V600E.

В одном из аспектов изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

как подробно описано в настоящем документе, в том числе к фармацевтическим приемлемым солям этих соединений. Соединения формулы (I) представляют собой ингибиторы киназы Raf, как показано данными в настоящем описании, и, таким образом, могут использоваться для лечения состояний, таких как меланома, рак молочной железы, саркома, опухоли ЖКТ, такие как желудочно-кишечные стромальные

опухоли, рак яичника, саркома, опухоли ЖКТ, такие как желудочно-кишечные стромальные опухоли, и другие злокачественные новообразования, связанные с избыточной активностью пути Raf, в частности, при раке, вызванном мутацией Ras. Кроме того, соединения по изобретению демонстрируют низкую парадоксальную активацию пути Raf.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом, необязательно, в смеси с двумя или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Кроме того, изобретение относится к комбинациям соединения формулы (I) с совместным терапевтическим средством, необязательно, включая один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, и к способам лечения, используя соединение формулы (I) в комбинации с совместным терапевтическим средством. Подходящие совместные терапевтические средства для применения по изобретению включают, например, химиотерапевтические средства для лечения рака, включая в качестве неограничивающих примеров ингибиторы PI3K, другие ингибиторы пути Raf, паклитаксел, доцетаксел, темозоломид, препараты платины, доксорубицины, винпластины, циклофосфамид, топотекан, гемцитабин, ифосфамид, этопозид, иринотекан и тому подобное.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения состояния, характеризующемуся избыточными или нежелательными уровнями активности Raf, в частности B-Raf и/или C-Raf, который включает введение индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или любого его подтипа, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение. Индивидуумом может быть млекопитающее, предпочтительно человек. Состояния для лечения соединениями и способами, описываемыми в настоящем документе, включают различные формы злокачественных опухолей, например солидные опухоли, меланому, рак молочной железы, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких), саркому, опухоли ЖКТ, такие как желудочно-кишечные стромальные опухоли, рак яичника, колоректальный рак, рак щитовидной железы и рак поджелудочной железы. Изобретение, таким образом, включает соединения формулы (I) и его подтипы, как описано в настоящем документе, включая каждый тип, описанный в настоящем документе, для применения в терапии, в частности для применения для лечения злокачественной опухоли, такой как меланома, рак молочной железы, рак легких, рак печени, саркома, опухоли ЖКТ, такие как желудочно-кишечные стромальные опухоли, саркома, опухоли ЖКТ, такие как желудочно-кишечные стромальные опухоли, рак яичника, колоректальный рак, рак щитовидной железы и рак поджелудочной железы. Изобретение также относится к применению таких соединений для получения лекарственного средства для лечения этих состояний.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) и к подтипу формулы (I), как описано в настоящем документе, и ко всем их стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), таутомерам и изотопно-обогащенным вариантам (включая замены дейтерием), а также к фармацевтически приемлемым солям этих соединений. В частности, если гетероарильное кольцо, содержащее N в качестве атома кольца, необязательно замещено гидроксилом, например 2-гидроксипиридиновое кольцо, то изобретение включает таутомеры, где гидроксил обозначен как карбонил (например, 2-пиридон). Соединения по настоящему изобретению также включают полиморфы соединений формулы I (или их подтипов) и их соли.

Подробное описание

Если не предусмотрено иного, то используются следующие определения.

Как используется в настоящем документе термин "галоген" относится к фтору, бром, хлору или йоду, в частности к фтору или хлору. Галогензамещенные группы и части, такие как алкил, замещенный галогеном (галогеналкил), могут быть моно-, поли- или пергалогенированы.

Как используется в настоящем документе термин "гетероатомы" относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S), в частности к азоту или кислороду, если не указано иного.

Как используется в настоящем документе термин "алкил" относится к полностью насыщенной разветвленной или неразветвленной углеводородной группе, имеющей вплоть до 20 атомов углерода. Если не определено иного, то алкил относится к углеводородной группе, имеющей от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Как правило, алкильная группа имеет 1-6 атомов углерода. "Низший алкил" относится к алкильным группам, имеющим 1-4 атома углерода. Характерные примеры алкила в качестве неограничивающих примеров включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п.

Замещенный алкил представляет собой алкильную группу, содержащую один или несколько заместителей вместо водорода, например один, два или три заместителя или 1-4 заместителя, вплоть до числа водородов, присутствующих на незамещенной алкильной группе. Подходящие заместители для алкильных групп, если не определено иного, могут быть выбраны из галогена, CN, оксо, гидроксиль, замещенного или незамещенного C₁₋₄ алкокси, замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃₋₆ гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, амина, (C₁₋₄ алкил)амино, ди(C₁₋₄ алкил)амино, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилсульфонила, -C(=O)-C₁₋₄ алкила, COOH, COO(C₁₋₄ алкил), -O(C=O)-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)C₁₋₄ алкила и -NHC(=O)OC₁₋₄ алкильной группы; где за-

местители для замещенного C_{1-4} алкокси, замещенного C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила и замещенного фенила представляет собой вплоть до трех групп, выбранных из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, amino, гидроксид и CN. Предпочтительные заместители для алкильных групп включают галоген, CN, оксо, гидроксид, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, amino, (C_{1-4} алкил)амино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилсульфонил, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, COOH, COO(C_{1-4} алкил), $-O(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NHC(=O)C_{1-4}$ алкила и $-NHC(=O)OC_{1-4}$ алкильные группы.

Как используется в настоящем документе термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе, имеющей от 1 до 10 атомов углерода, и две открытые валентности для присоединения к другим соединениям. Если не определено иное, алкилен относится к группе, имеющей от 1 до 10 атома углерода, от 1 до 6 атома углерода или от 1 до 4 атома углерода. Характерные примеры алкилена в качестве неограничивающих примеров включают метилен, этилен, н-пропилен, изопретилен, н-бутилен, втор-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, н-пентилен, изопентилен, неопентилен, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентилен, 2,3-диметилпентилен, н-гептилен, н-октилен, н-нонилен, н-децилен и тому подобное. Замещенный алкилен представляет собой алкиленовую группу, содержащую один или несколько, например один, два или три заместителя; если не указано иное, подходящие и предпочтительные заместители выбраны из заместителей, описанных в качестве подходящих и предпочтительных заместителей для алкильных групп.

Как используется в настоящем документе, термин "галогеналкил" относится к алкилу, как определено в настоящем документе, который замещен одним или несколькими группами галогена, как определено в настоящем документе. Галогеналкил может быть моногалогеналкилом, дигалогеналкилом, тригалогеналкилом или полигалогеналкилом, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может иметь один йод, бром, хлор или фтор в пределах алкильной группы. Хлор и фтор предпочтительны на алкильной или циклоалкильной группах; фтор, хлор и бром чаще предпочтительны на арильной или гетероарильной группах. Дигалогеналкильная и полигалогеналкильная группы могут иметь два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных групп галогена в пределах алкила. Как правило, полигалогеналкил содержит вплоть до 12, или 10, или 8, или 6, или 4, или 3, или 2 групп галогена. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к алкилу, имеющему все атомы водорода, замещенные атомами галогена, например трифторметил.

Как используется в настоящем документе, термин "алкокси" относится к алкил-О-, где алкил такой, как определено выше. Характерные примеры алкокси в качестве неограничивающих примеров включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси и тому подобное. Как правило, алкоксигруппы имеют 1-10 или 1-6 углеродов, чаще 1-4 атома углерода.

"Замещенный алкокси" представляет собой алкоксигруппу, содержащую один или несколько, например один, два или три заместителя на алкильной части алкокси. Если не указано иное, подходящие и предпочтительные заместители выбраны из заместителей, перечисленных выше для алкильных групп, кроме того, что гидроксид и amino обычно не присутствуют на углероде, который напрямую присоединен к кислороду замещенной "алкил-О" группы.

Аналогично, каждая алкильная часть других групп, таких как "алкиламинокарбонил", "алкоксиалкил", "алкоксикарбонил", "алкоксикарбонилалкил", "алкилсульфонил", "алкилсульфоксид", "алкиламино", "галогеналкил" должны иметь тоже значение, как описано в указанном выше определении "алкила". Таким образом, в случае использования, если не указано иное, алкильная группа чаще представляет собой алкил из 1-4 углеродов и дополнительно не замещена группами, отличными от названия компонента. Если такие алкильные группы замещены, то подходящие заместители выбраны из подходящих или предпочтительных заместителей, названных выше для алкильных групп, если не указано иное.

Как используется в настоящем документе, термин "галогеналкокси" относится к галогеналкил-О-, где галогеналкил такой, как определено выше. Характерные примеры галогеналкокси в качестве неограничивающих примеров включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трихлорметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропокси и тому подобное. Как правило, галогеналкильные группы имеют 1-4 атома углерода.

Как используется в настоящем документе, термин "циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим моноциклическим, бициклическим, трициклическим или спироциклическим углеводородным группам из 3-12 атомов углерода: циклоалкильная группа может быть ненасыщенной и может быть конденсирована с другим кольцом, которое может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим, при условии, что атом кольца циклоалкильной группы, который присоединен к молекулярной формуле, представляющей интерес, не является атомом ароматического кольца. Если не определено иное, циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 9 атомов углерода кольца или от 3 до 7 атомов углерода кольца.

Предпочтительно циклоалкильные группы являются насыщенными моноциклическими кольцами, имеющими 3-7 атома кольца, если не указано иное.

Замещенный циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, замещенную одним, или

двумя, или тремя, или более трех заместителями, вплоть до числа водородов на незамещенной группе. Как правило, замещенный циклоалкил будет иметь 1-4 или 1-2 заместителя. Подходящие заместители, если не указано иное, независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, тиола, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкилимино, C_{1-4} алкоксимино, гидроксимино, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} тиоалкила, C_{2-4} алкенилокси, C_{2-4} алкинилокси, C_{1-4} алкилкарбонила, карбокси, C_{1-4} алкоксикарбонила, amino, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкиламинокарбонила, ди- C_{1-4} алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламино, C_{1-4} алкилкарбонил(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилсульфамоила и C_{1-4} алкиламиносульфонила, где каждая из указанных выше углеводородных групп (например, остатки алкила, алкенила, алкинила, алкокси) может быть дополнительно замещена одним или несколькими группами, независимо выбранными из каждого представителя перечня заместителей для "алкильных" групп настоящего описания. Предпочтительные заместители включают C_{1-4} алкил и заместительные группы, перечисленные выше в качестве предпочтительных заместителей для алкильных групп.

Примеры моноциклических углеводородных групп в качестве неограничивающих примеров включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил и тому подобное. Примеры бициклических углеводородных групп включают борнил, индил, гексагидроиндил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и тому подобное. Примеры трициклических углеводородных групп включают адамантил и тому подобное.

Аналогично, каждая циклоалкильная часть других групп, таких как "циклоалкилокси", "циклоалкоксиалкил", "циклоалкоксикарбонил", "циклоалкоксикарбониалкил", "циклоалкилсульфонил", "галогенциклоалкил" должны иметь тоже значение, как описано в указанном выше определении "циклоалкила". Как используется в этих терминах, циклоалкил как правило представляет собой моноциклическое 3-7 углеродное кольцо, которое не замещено или замещено 1-2 группами. Если оно необязательно замещено, то заместители как правило выбраны из C_{1-4} алкила и тех заместителей, которые указаны выше в качестве подходящих или предпочтительных заместителей для алкильных групп.

Как используется в настоящем документе, термин "арил" относится к ароматической углеводородной группе, имеющей 6-14 атома углерода в кольцевой части. Как правило, арил представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический арил, имеющий 6-14 атома углерода, чаще 6-10 атома углерода, например фенил или нафтил. Кроме того, термин "арил", как используется в настоящем документе, относится к ароматическому заместителю, который может быть единственным ароматическим кольцом или множественными ароматическими кольцами, которые конденсированы вместе. Неограничивающие примеры включают фенил, нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил, при условии, что тетрагидронафтил присоединен к описанной формуле через углерод ароматического кольца тетрагидронафтильной группы.

Замещенный арил представляет собой арильную группу, замещенную 1-5 (например, одним, или двумя, или тремя) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксильной, тиола, циано, нитро, C_{1-4} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тиоалкила, C_{2-4} -алкенилокси, C_{2-4} -алкинилокси, галогена, C_{1-4} -алкилкарбонила, карбокси, C_{1-4} -алкоксикарбонила, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди- C_{1-4} -алкиламино, C_{1-4} -алкиламинокарбонила, ди- C_{1-4} -алкиламинокарбонила, C_{1-4} -алкилкарбониламино, C_{1-4} -алкилкарбонил(C_{1-4} -алкил)амино, C_{1-4} -алкилсульфонила, сульфамоила, C_{1-4} -алкилсульфамоила и C_{1-4} -алкиламиносульфонила, где каждая из указанных выше углеводородных групп (например, остатки алкила, алкенила, алкинила, алкокси) может быть дополнительно замещена одной или несколькими группами, независимо выбранными из каждого представителя групп, перечисленных выше в качестве подходящих заместителей для алкильных групп. Предпочтительно заместители для замещенной арильной группы представляют собой C_{1-4} алкил, галоген, CN, гидроксильная, замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил, замещенный или незамещенный C_{1-4} алкокси, замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_{3-6} гетероциклоалкил, amino, (C_{1-4} алкил)амино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилсульфонил, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, COOH, COO(C_{1-4} алкил), $-O(C=O)-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)C_{1-4}$ алкил и $-NHC(=O)OC_{1-4}$ алкильные группы; где заместители для замещенного C_{1-4} алкокси, замещенного C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила и замещенного алкила составляют вплоть до трех групп, выбранных из галогена, оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, amino, гидроксильная и CN.

Аналогично, каждая арильная часть других групп, таких как "арилокси", "арилоксиалкил", "арилоксикарбонил", "арилоксикарбониалкил", должны иметь то же значение, как описано в указанном выше определении "арила".

Как используется в настоящем документе, термин "гетероцикл" или "гетероциклоалкил" относится к гетероциклическому радикалу, который является насыщенным или частично ненасыщенным, но не является ароматическим, и может быть моноциклическим или полициклическим кольцом, включая бициклическую, трициклическую или спироциклическую кольцевую систему; и имеет от 3 до 14, чаще от 4 до 10 и наиболее предпочтительно от 5 до 7 кольцевых атомов; где один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, особенно один или два кольцевых атома представляют собой гетероатомы, незави-

симо выбранные из O, S и N (оставшиеся кольцевые атомы, таким образом, представляет собой углерод). Даже если описано как, например, C₅₋₆ атомы кольца, то гетероцикл содержит по меньшей мере один гетероатом в качестве атома кольца и имеет общее число указанных атомов кольца, например 5 или 6, в этом примере. Предпочтительно гетероциклическая группа имеет один или два таких гетероатома в качестве атомов кольца, и предпочтительно гетероатомы непосредственно не связаны друг с другом. Связывающее кольцо (т.е. кольцо, присоединенное к интересующей формуле) предпочтительно имеет от 4 до 12, в частности от 5 до 7 атомов кольца. Гетероциклическая группа может быть конденсирована с ароматическим кольцом, при условии, что атом гетероциклической группы, присоединенный к интересующей формуле, не является ароматическим.

Гетероциклическая группа может быть присоединена к интересующей формуле через гетероатом (как правило азот) или атом углерода гетероциклической группы. Гетероцикл может содержать конденсированные кольца или кольца, связанные мостиковой связью, а также спироциклические кольцевые системы (например, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан), и необходимо, чтобы только одно кольцо полициклической гетероциклической группы содержало гетероатом в качестве атома кольца. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуран (THF), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дигидропиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропирин, дигидропирин, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дигидропирин, оксатиан, тиоморфолин и тому подобное.

Замещенный гетероцикл представляет собой гетероциклическую группу, независимо замещенную 1-5 (например, одним, или двумя, или тремя) заместителями, выбранными из заместителей, описанных выше, в качестве подходящих или предпочтительных для циклоалкильной группы.

Аналогично, каждая гетероциклическая часть других групп, таких как "гетероциклилокси", "гетероциклилоксиалкил", "гетероциклилоксикарбонил", должна иметь то же значение, как описано в указанном выше определении "гетероциклила".

Как используется в настоящем документе, термин "гетероарил" относится к 5-14-членной моноциклической, или бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, имеющей от 1 до 8 гетероатомов в качестве членов кольца; гетероатомы выбраны из N, O и S. Как правило, гетероарил представляет собой 5-10-членную кольцевую систему, например 5-6-членную моноциклическую или 8-10-членную бициклическую группу. Типичные гетероарильные группы включают 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-1,2,4-триазаол, 4- или 5-1,2,3-триазаол, 1- или 2-тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил и 2-, 4- или 5-пиримидинил.

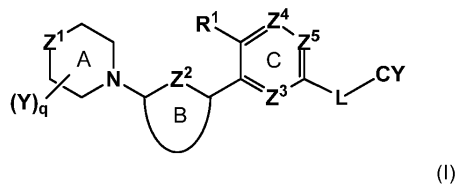
Термин "гетероарил" также относится к группе, в которой гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими кольцами арила, циклоалкила или гетероциклила, где радикал или место присоединения к интересующей формуле представляет собой гетероароматическое кольцо. Неограничивающие примеры включают 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-индолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-изоиндолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 7-индазолил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-пуринил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-хинолинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолиил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фталинил, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-нафтиридинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 6- или 7-птеридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-4aH карбазолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-кабазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-карболинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенантридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-перимидинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- или 10-фенатролинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-феназинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенотриазинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-феноксазинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-бензизохинолинил, 2-, 3-, 4- или тиено[2,3-b]фуранил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-7H-пиразино[2,3-e]карбазолил, 2-, 3-, 5-, 6- или 7-2H-фуоро[3,2-b]пиранил, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- или 8-5H-пиридо[2,3-d]-о-оксазинил, 1-, 3- или 5-1H-пиразоло[4,3-d]-оксазолил, 2-, 4- или 5-4H-имидазо[4,5-d]тиазолил, 3-, 5- или 8-пиразино[2,3-d]пиридазинил, 2-, 3-, 5- или 6-имидазо[2,1-b]тиазолил, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- или 9-фуоро[3,4-c]циннолинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 или 11-4H-пиридо[2,3-c]карбазолил, 2-, 3-, 6- или 7-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинил, 7-бензо[b]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазолил, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-бензоксапинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-бензоксазинил, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-1H-пирроло [1,2-b][2]бензапинил. Типичные конденсированные гетероарильные группы в качестве неограничивающих примеров включают 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензо[b]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазолил и 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил.

Замещенный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, содержащую один или несколько заместителей, как правило 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из заместителей, описанных выше в качестве подходящих или предпочтительных для арильной группы.

Аналогично, каждая гетероарильная часть других групп, таких как "гетероарилокси", "гетероарилоксиалкил", "гетероарилоксикарбонил" должны иметь одинаковое значение, как описано в указанном выше определении "гетероарила".

В настоящем документе описаны различные варианты осуществления изобретения. Понятно, что признаки, определенные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими определенными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Следующие пронумерованные варианты осуществления представляют собой характерные варианты изобретения.

1. В определенных вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

или к его фармацевтически приемлемой соли, где

Z^1 представляет собой O, S, S(=O) или SO_2 ;

Z^2 представляет собой N, S или CR^a , где R^a представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^1 представляет собой CN, галоген, OH, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} алкил, которые необязательно замещены от одной до трех группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкокси, CN и гидроксила;

кольцо B выбрано из фенила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, пиридола, пиримидина, пиразинона, пиридазинона и тиазола, каждый из которых необязательно замещен вплоть до двух групп, выбранных из галогена, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, $-O-(C_{1-4} \text{ алкил})$, NH_2 , $NH-(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $-SO_2R^2$, $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, $NHCO_2R^2$, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-(5-6\text{-членного гетероарила})$, C_{4-8} гетероциклоалкила и $-O-(4-8\text{-членного гетероциклоалкила})$, где каждый гетероциклоалкил и гетероарил содержит вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве кольцевых членов, где каждый C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен группами в количестве вплоть до трех, выбранными из оксо, гидроксила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $-(CH_2)_{1-2}Q$, где Q представляет собой OH, C_{1-4} алкокси, $-CN$, NH_2 , $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-SO_2R^3$, $NHSO_2R^3$, $NHC(O)OR^3$ или $NHC(O)R^3$; каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и

кольцо B необязательно конденсировано с 5-6-членным ароматическим или неароматическим кольцом, содержащим вплоть до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, где 5-6 членное кольцо может быть замещено галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом или C_{1-4} алкокси, и необязательно, если конденсированное кольцо представляет собой неароматическое кольцо, то варианты заместителя могут дополнительно включать оксо;

каждый Y независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, галогена, оксо, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pN(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4} \text{ алкил})$ и имидазола, или две группы Y на кольце A необязательно взяты вместе образуют кольцо, конденсированное с или связанное мостиковой связью с кольцом A, где указанное конденсированное или связанное мостиковой связью кольцо необязательно содержит гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве члена кольца, и необязательно замещено группами в количестве вплоть до двух, выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, галогена, оксо, $(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pN(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$ и $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4} \text{ алкил})$;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый p независимо равен 0, 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2;

Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо выбраны из CH и N и необязательно NO;

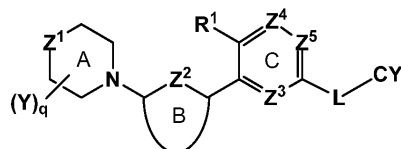
L представляет собой $-C(=O)-NR^4-[CY]$ или $-NR^4-C(=O)-[CY]$, где [CY] указывает на то, что атом L присоединен к CY; и

CY представляет собой ароматическое кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, пиридола, тиазола, изотиазола, оксазола, пиразола и изоксазола, где кольцо необязательно конденсировано с тиофеном, имидазолом, оксазолоном или пиррольным кольцом;

и CY замещен группами в количестве вплоть до двух, выбранными из галогена, CN, R^5 , OR^5 , SO_2R^5 , $-S(=NH)(=O)R^5$, OH, NH_2 , NHR^5 и $-N(R^5)_2$, где каждый R^5 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{4-6} гетероцикл, 5-членный гетероарил, содержащий вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, или C_{3-8} циклоалкил, и R^5 необязательно замещен группами, в количестве вплоть до четырех, выбранными из оксо, галогена, CN, R^6 , OH, OR^6 , SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $NHSO_2R^6$, $NHCOOR^6$, $NHC(=O)R^6$, $-CH_2OR^7$, $-CH_2N(R^7)_2$, где каждый R^6 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, и каждый R^7 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

и два R^4 , R^5 , R^6 или R^7 на одном и том же атоме азота могут быть взяты вместе с образованием 5-6-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего дополнительные N, O или S в качестве члена кольца и необязательно замещены группами в количестве вплоть до двух, выбранными из C_{1-4} алкила, оксо, галогена, OH и C_{1-4} алкокси.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Z^1 представляет собой O, S, S(=O) или SO_2 ;

Z^2 представляет собой N, S или CR^a , где R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^1 представляет собой CN, галоген, OH, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} алкил, которые необязательно замещены от одной до трех групп, выбранных из галогена, C_{1-4} алкокси, CN и гидроксила;

кольцо B выбрано из фенила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридола, пиримидола, пиразинона, пиридазинона и тиазола, каждый из которых необязательно замещен группами в количестве вплоть до двух, выбранных из галогена, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, -O-(C_{1-4} алкил), NH_2 , NH -(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил) $_2$, - SO_2R^2 , $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, $NHCO_2R^2$, C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила, -O- C_{3-6} циклоалкила, -O-(5-6-членного гетероарила), C_{4-8} гетероциклоалкила и -O-(4-8 членный гетероциклоалкил), где каждый гетероциклоалкил и гетероарил содержит вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где каждый C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен группами в количестве вплоть до трех, выбранными из оксо, гидроксила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $-(CH_2)_{1-2}Q$, где Q ее OH, C_{1-4} алкокси, -CN, NH_2 , - NHR^3 , - $N(R^3)_2$, - SO_2R^3 , $NHSO_2R^3$, $NHC(O)OR^3$ или $NHC(O)R^3$;

каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и

кольцо B необязательно конденсировано с 5-6-членным ароматическим или неароматическим кольцом, содержащим вплоть до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, где 5-6-членное кольцо может быть замещено галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом или C_{1-4} алкокси;

каждый Y независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, галогена, оксо, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pN(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ алкил), или две группы Y на кольце A, необязательно взятые вместе, образуют кольцо, конденсированное с или связанное мостиковой связью с кольцом A, где указанное конденсированное или связанное мостиковой связью кольцо необязательно содержит гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве члена кольца, и необязательно замещено группами, в количестве вплоть до двух, выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, галогена, оксо, $(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pN(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$ и $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ алкил);

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый p независимо представляет собой 0, 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2;

Z^3 , Z^4 , и Z^5 независимо выбраны из CH и N;

L представляет собой -C(=O)-NH-[CY] или -NH-C(=O)-[CY], где [CY] указывает на то, что атом L присоединен к CY; и

CY представляет собой ароматическое кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, пиридола, тиазола, изотиазола, оксазола, пиразола и изоксазола, где кольцо необязательно конденсировано с тиофеном, имидазолом, оксазолоном или пиррольными кольцом;

и CY замещен группами в количестве вплоть до двух, выбранными из галогена, CN, R^5 , OR^5 , SO_2R^5 , OH, NH_2 , NHR^5 и -N(R^5) $_2$, где каждый R^5 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{4-6} гетероциклил или C_{3-8} циклоалкил, и R^5 необязательно замещен группами, в количестве вплоть до трех, выбранными из оксо, галогена, CN, R^6 , OH, OR^6 , SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , N(R^6) $_2$, $NHSO_2R^6$, $NHCOOR^6$, $NHC(=O)R^6$, - CH_2OR^7 , - $CH_2N(R^7)_2$, где каждый R^6 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, и каждый R^7 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

и два R^4 , R^5 , R^6 или R^7 на одном и том же атоме азота могут быть взяты вместе с образованием 5-6 членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего дополнительный N, O или S в качестве члена кольца и необязательно замещенного группами, вплоть до двух, выбранными из C_{1-4} алкила, оксо, галогена, OH и C_{1-4} алкокси.

2. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой O.

3(a). Соединение по варианту осуществления 1, или варианту осуществления 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой CH.

3(b). Альтернативно, соединение по варианту осуществления 1, или вариант осуществления 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой N.

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1 до 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где CY выбран из фенила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, пиридола, тиазола, изо-

тиазола, оксазола и изоксазола, каждый из которых необязательно замещен, как описано для варианта осуществления 1. В некоторых из этих вариантов осуществления СУ представляет собой фенил или 4-пиридинил.

5. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил или CF_3 .

6. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой пиридин или пиримидин или пиридон.

7. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где СУ представляет собой фенил или пиридин-4-ил и необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из метила, этила, изопропила, CF_3 , $-CHF_2$, CH_2F , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , 1-пиперазинила, 4-метил-1-пиперазинила, 4-этил-1-пиперазинила, циклопропила, 1-цианоциклопропила, $-CH_2CN$, $-CHMeCN$, $-CMe_2CN$, OMe, OEt, F, Cl, $-SO_2Me$, $-SO_2NMe_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NHMe$ и $-CH_2OMe$. В некоторых из этих вариантов осуществления СУ имеет один или два заместителя на кольцевом атоме 3 или кольцевом атоме 5 относительно места присоединения СУ к L.

8. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где СУ замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из CF_3 , OCF_3 , трет-бутил, $-C(Me)_2CN$ и $-SO_2Me$.

В определенных вариантах осуществления СУ замещен $-CF(Me)_2$ или $-CHF_2$.

В некоторых из этих вариантов осуществления СУ имеет один или два заместителя на атоме кольца 3 или атоме кольца 5 относительно место присоединения СУ к L.

9. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой CH .

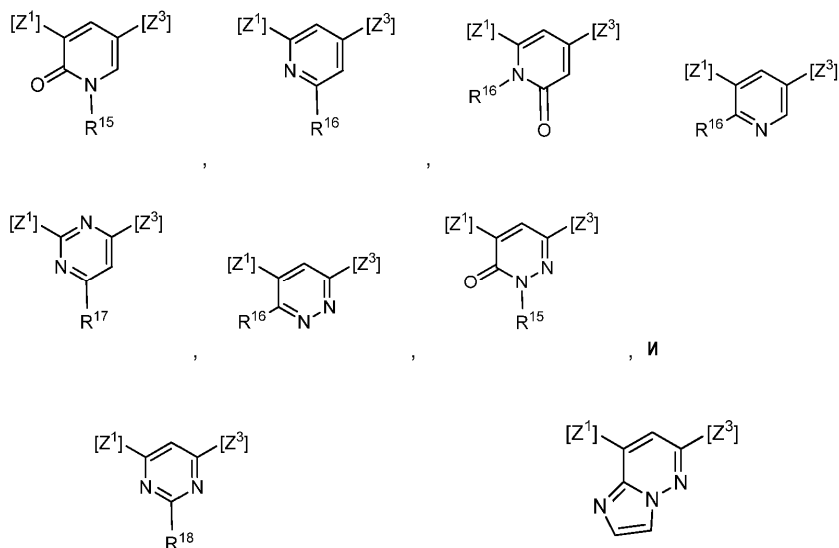
10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой N.

11. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-C(=O)-NH-[CY]$, где [CY] указывает, какой атом L присоединен к СУ кольца.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-NH-C(=O)-[CY]$, где [CY] указывает, какой атом L присоединен к СУ кольца.

13. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой N.

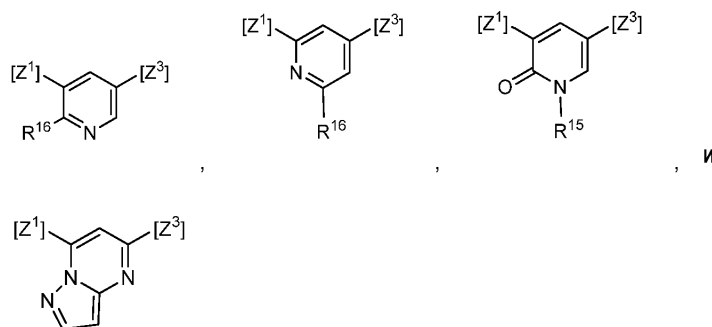
14. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где кольцо В выбрано из



и необязательно, где $[Z^1]$ указывает, где кольцо, содержащее Z^1 , присоединено к кольцу В, и $[Z^3]$ указывает, где кольцо, содержащее Z^3 , присоединено к кольцу В, и каждый R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} выбран из CN, галогена, R^{20} , $-N(R)_2$, $-OR$ и C_{4-8} гетероциклоалкила, необязательно замещенного группами в количестве до двух, выбранными из гидроксила, C_{1-4} алкила, оксо и галогена; где каждый R^{20} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный группами в количестве до трех, выбранными из галогена, оксо, C_{1-4} алкокси, гидроксила, amino и CN.

15. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где q равно 0.

16. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где кольцо В выбрано из



17. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где оба, Z^3 и Z^5 , представляют собой СН.

18. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где Z^4 представляет собой N и R^1 представляет собой метил.

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-17, где Z^4 представляет собой СН и R^1 представляет собой метил.

20. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где L представляет собой $-NH-C(=O)-[CY]$, CY представляет собой фенил или 4-пиридинил и CY замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $CFMe_2$ и $-CH_2NMe_2$.

21. Соединение варианта осуществления 1, которое выбрано из соединения примеров 1-1175 и соединения табл. А, и его фармацевтически приемлемая соль.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

23. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления от 1 до 21 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько терапевтически активных совместных средств.

24. Способ лечения пролиферативного нарушения, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-21 или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных вариантах осуществления пролиферативное нарушение представляет собой злокачественную опухоль, например состояние, выбранное из солидных опухолей, меланомы, рака молочной железы, рака легких (например, немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легких), саркомы, опухолей ЖКТ, таких как желудочно-кишечные стромальные опухоли, рака яичника, колоректального рака, рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы.

25. Соединение по любому из вариантов осуществления 1 до 21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

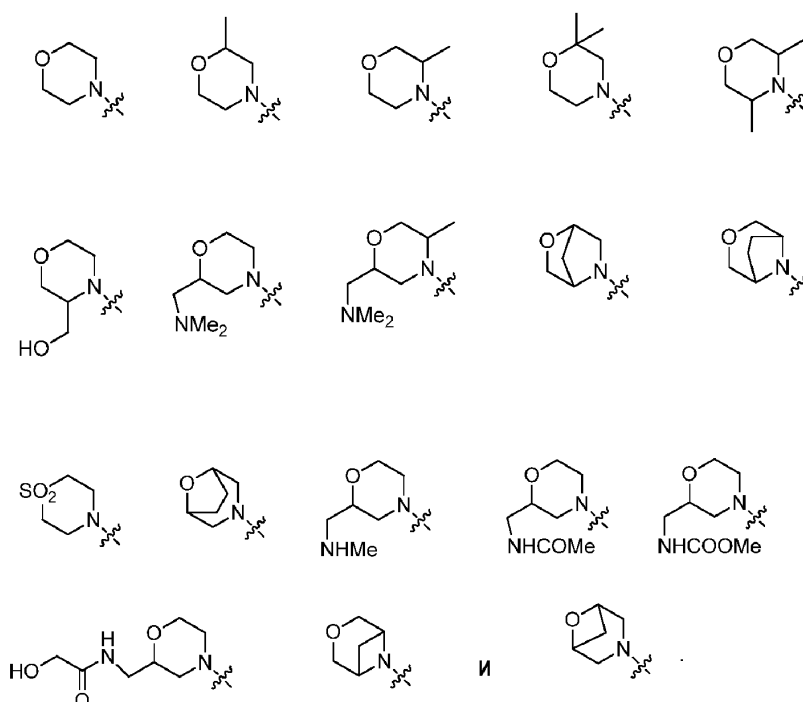
26. Соединение по любому из вариантов осуществления 1 до 21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения злокачественной опухоли. В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль выбрана из солидных опухолей, меланомы, рака молочной железы, рака легких (например, немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легких), саркомы, опухолей ЖКТ, таких как желудочно-кишечные стромальные опухоли, рака яичника, колоректального рака, рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы.

27. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1 до 21 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли. В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль выбрана из солидных опухолей, меланомы, рака молочной железы, рака легких (например, немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легких), саркомы, опухолей ЖКТ, таких как желудочно-кишечные стромальные опухоли, рака яичника, колоректального рака, рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы.

Каждый пример соединения, имеющего измеренный IC-50 (B-Raf) менее или равный 0,01 мкМ и измеренный IC-50 (c-Raf) менее 0,005 мкМ, как показано в табл. 2, является предпочтительным соединением по изобретению. Соединения примеров, имеющие измеренный IC-50 (B-Raf) менее или равный 0,01 мкМ и измеренный IC-50 (c-Raf) менее или равный 0,002 мкМ, согласно табл. 2 являются особенно предпочтительными. Таким образом, применение любого из этих соединений для лечения состояния, выбранного из солидных опухолей, меланомы, рака молочной железы, рака легких (например, немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легких), саркомы, опухолей ЖКТ, таких как желудочно-кишечные стромальные опухоли, рака яичника, колоректального рака, рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы, является вариантом осуществления изобретения.

Если не указано иное, то в любом вышеуказанном пронумерованном варианте осуществления кольцо А может быть производным из незамещенного морфолина или замещенного морфолина, как описано

для формулы (I) выше. В конкретных вариантах осуществления кольцо А выбрано из следующих морфолиновых групп



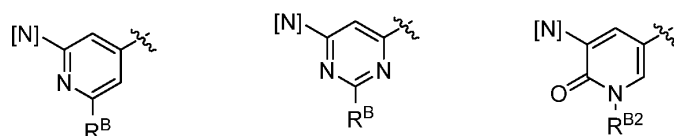
В определенных вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный морфолин.

В вышеуказанных пронумерованных вариантах осуществления, если не указано иное, кольцо В выбрано из фенила, пиридина, пиримидина, пиазина, пиридола, пиримидола, пиазинола, пиридазинола и тиазола. В определенных этих вариантах осуществления кольцо В выбрано из пиазина, пиридазинола, пиридола, пиримидола, пиазинола и пиридазинола. Кольцо В в любом из этих вариантов осуществления может быть замещено, как описано выше для формулы (I); в определенных вариантах осуществления кольцо В представляет собой шестичленное кольцо, которое замещено в положениях 1, 3 и 5, где N кольца А находится в положении 1, а Z^2 находится в положении 6. Где кольцо В включает оксогруппу (пиридон, пиридазинон, пиазинон), оксо иногда находится в положении 2, используя эту нумерацию. В определенных вариантах осуществления кольцо В замещено группой, выбранной из метила, этила, изопронила, амина, гидроксидла, NHMe , -NHEt , -NMe_2 , $\text{-NHSO}_2\text{Me}$, $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4-тетрагидропиранила, -О-4-тетрагидропиранила, 1-пирролидинила, 1-морфолинила, $\text{-NH-CH(CH}_2\text{OH)}_2$, 1-пирролидин-2-она, 4-морфолин-3-она, 2-окса-6-аза[3.3]гептан-6-ила, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , SO_2Me , 2-пропенила, $\text{-CH}_2\text{CN}$ и $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOMe}$.

Предпочтительно кольцо В выбрано из пиридина, пиримидина, пиазина, пиридола, пиримидола, пиазинола и пиридазинола, необязательно замещено и/или конденсировано, как описано для формулы (I). Если кольцо В конденсировано, то дополнительное конденсированное кольцо, как правило, может быть замещено, как описано, заместителями в количестве до двух (0, 1 или 2), которые описаны выше.

Если кольцо В представляет собой пиридон, то оно предпочтительно представляет собой 2-пиридон (пиридин-2-он) и необязательно N-алкилировано C_{1-4} алкилом, который может быть замещен группами в количестве от одной до трех, выбранными из OH , OMe , галогена и CN . В определенных вариантах осуществления кольцо В замещено группой, выбранной из метила, этила, изопронила, амина, гидроксидла, -NHMe , -NHEt , -NMe_2 , $\text{-NHSO}_2\text{Me}$, $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4-тетрагидропиранила, -О-4-тетрагидропиранила, 1-пирролидинила, 1-морфолинила, $\text{-NH-CH(CH}_2\text{OH)}_2$, 1-пирролидин-2-она, 4-морфолин-3-она, 2-окса-6-аза[3.3]гептан-6-ила, 1-имидазолила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-этил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-изопропил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-(1-гидрокси-2-пропил)-1,2,3-триазол-1-ила, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , SO_2Me , 2-пропенила, $\text{-CH}_2\text{CN}$ и $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOMe}$.

Предпочтительные варианты осуществления кольца В включают

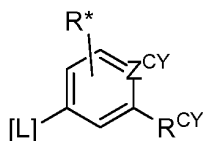


где [N] указывает на положение присоединения к кольцу А; R^B выбран из амина, гидроксидла, -NHMe , -NHEt , -NMe_2 , $\text{-NHSO}_2\text{Me}$, $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, -О-4-тетрагидропиранила, 1-пирролидинила, 1-морфолини-

ла, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, 1-пирролидин-2-она, 4-морфолин-3-она и 2-окса-6-аза[3.3]гептан-6-ила; и $\text{R}^{\text{B}2}$ выбран из метила, этила, изопропила, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4-тетрагидропиридила, CH_2CN и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOMe}$.

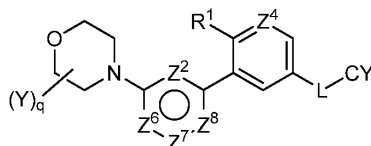
В некоторых из указанных выше вариантов осуществления кольцо С представляет собой фенил или пиридин. Если кольцо С представляет собой пиридин, то Z^4 предпочтительно представляет собой N. Если не указано иное, то R^1 чаще всего представляет собой метил или CF_3 . Наличие R^1 , заместителя, такого как метил, а не водород, значительно влияет на конформацию соединения, способствуя высокоактивной конформации. Метильная группа, следовательно, значительно улучшает активность *in vitro*.

В пронумерованных вариантах осуществления, если не указано иное, CY может быть замещен 1 или 2 группами, выбранными из метила, этила, изопропила, CF_3 , $-\text{CHF}_2$, CH_2F , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , 1-пиперазина, 4-метил-1-пиперазина, 4-этил-1-пиперазина, циклопропила, 1-цианоциклопропила, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHMeCN}$, $-\text{CMe}_2\text{CN}$, OMe, OEt, F, Cl, $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHMe}$ и $-\text{CH}_2\text{OMe}$. В некоторых этих вариантах осуществления CY представляет собой фенил или 4-пиридинил, и по меньшей мере один заместитель находится в положении 3. В определенных вариантах осуществления CY представляет собой группу формулы



где [L] указывает какое положение присоединяется к L в формуле (I); Z^{CY} представляет собой N или CH; R^* выбран из метила, этила, изопропила, CF_3 , $-\text{CHF}_2$, CH_2F , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , 1-пиперазина, 4-метил-1-пиперазина, 4-этил-1-пиперазина, циклопропила, 1-цианоциклопропила, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHMeCN}$, $-\text{CMe}_2\text{CN}$, OMe, OEt, F, Cl, $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHMe}$ и $-\text{CH}_2\text{OMe}$; и R^{CY} выбран из CF_3 , OCF_3 , трет-бутила, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{Me}$.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) имеет формулу



где Z^2 представляет собой N или CH;

Z^4 представляет собой N или CH;

Z^6 представляет собой $\text{C}=\text{O}$ и

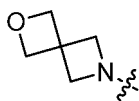
Z^7 представляет собой NR^{Q} , где R^{Q} представляет собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный OH, CN, OMe, SO_2Me или 1-3 галогенами;

или Z^6 представляет собой CH и

Z^7 представляет собой C-Q;

Z^8 представляет собой CH или N (и предпочтительно Z^8 и Z^2 не являются одновременно N);

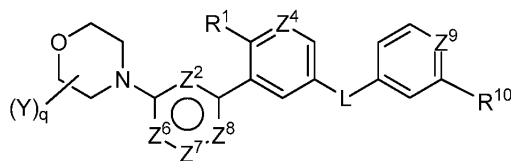
Q выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{5-6} гетероарила, C_{4-7} гетероциклоалкила, включая морфолин или любую морфолиновую группу, показанную выше в качестве вариантов для кольца A, а также 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана, например



и других спироциклических систем; где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-6} гетероарил или C_{4-7} гетероциклоалкил необязательно замещен группой, выбранной из OH, NH_2 , CN, OMe, SO_2Me и NMe_2 ;

и R_1 , Y, q, L и CY такие, как определено для формулы (I) или для любого подвида формулы (I), как описано в настоящем документе.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы



где Y представляет собой оксо, C_{1-4} алкил или $-\text{CH}_2\text{T}$, где T выбран из гидроксила, C_{1-4} алкокси, amino, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил);

q равно 0, 1 или 2;

Z^2 представляет собой CH или N;

Z^4 представляет собой CH или N;

Z^6 представляет собой $\text{C}=\text{O}$,

Z^7 представляет собой NR^{20} и Z^8 представляет собой CH ;
или Z^6 представляет собой N , Z^7 представляет собой CR^{21} и Z^8 представляет собой CH ;
или Z^6 представляет собой N , Z^7 представляет собой CR^{22} и Z^8 представляет собой N , при условии,
что Z^2 и Z^8 оба не являются N ;

Z^9 представляет собой N или CH ;

R^1 представляет собой Me или CF_3 ;

L представляет собой $-C(=O)NH-$ или $-NH-C(=O)-$;

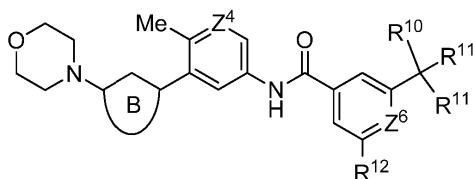
R^{10} выбран из C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-3}$ алкила, $-SO_2-C_{1-3}$ алкила и C_{3-4} циклоалкила, где каждый C_{1-3} алкил, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-SO_2-C_{1-3}$ алкил и C_{3-4} циклоалкил необязательно замещен группами в количестве вплоть до трех, выбранными из галогена, CN , Me , CF_3 , OH и OMe ; и

каждый R^{20} , R^{21} и R^{22} выбран из H , C_{1-4} алкила и C_{4-8} гетероциклоалкила, где каждый C_{1-4} алкил и C_{4-8} гетероциклоалкил необязательно замещен 1-2 группами, выбранными из C_{1-4} алкила, оксо, галогена и $-(CH_2)_{1-2}Q$, где Q представляет собой OH , C_{1-4} алкокси, $-CN$, NH_2 , $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-SO_2R^3$, $NHSO_2R^3$ или $NHC(O)R^3$;

или их фармацевтически приемлемым солям.

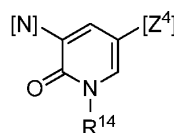
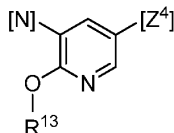
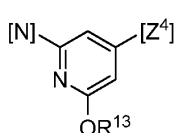
В конкретных вариантах осуществления этих соединений Z^6 представляет собой $C=O$, Z^7 представляет собой NR^{20} , и Z^8 представляет собой CH . В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой $-NH-C(=O)-$; в альтернативных вариантах осуществления L представляет собой $-C(=O)NH-$. В некоторых из этих вариантов осуществления Z^4 представляет собой N ; в альтернативных вариантах осуществления Z^4 представляет собой CH . В некоторых из этих вариантов осуществления Z^9 представляет собой N ; в других вариантах осуществления Z^9 представляет собой CH . В некоторых из этих вариантов осуществления R^{10} представляет собой трифторметил. В предпочтительных вариантах осуществления этих соединений R^1 представляет собой метил.

В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет формулу

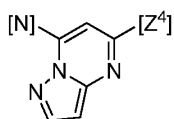


где Z^4 представляет собой CH или N ; Z^6 представляет собой CH или N ; R^{10} выбран из F , CN , OH , $-OMe$ и $-NMe_2$; каждый R^{11} независимо выбран из H , F и Me ;

R^{12} выбран из H , галогена, CF_3 и $-CH_2R^{13}$, где R^{13} выбран из F , $-OH$, $-OMe$, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 ; и кольцо B выбрано из



и



где $[N]$ указывает на место присоединения кольца B к морфолиновому кольцу, а $[Z^4]$ указывает на место, где кольцо B присоединено к кольцу, содержащему Z^4 ;

R^{13} выбран из C_{1-4} алкила, тетрагидропиранила и C_{1-4} галогеналкила, где C_{1-4} алкильная группа необязательно замещена группами в количестве вплоть до трех, выбранными из галогена, CN , $-N(R^{15})_2$ и $-OR^{15}$;

R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный группами в количестве вплоть до трех, выбранными из галогена, CN , $-N(R^{15})_2$ и $-OR^{15}$; и

каждый R^{15} выбран из H и Me , включая фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

Как используется в настоящем документе, термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любому варианту стереоизомерной конфигурации, которая может существовать для данного соединения по настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Следует понимать, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством не совмещаться со своим зеркальным отражением, а термин "ахиральный" относится к молекулам, которые совмещаются со своим зеркальным отражением. Таким образом, изобретение включает энантимеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантио-

меры" представляют собой пару стереоизомеров, которая не является зеркальным отображением друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является "рацемической" смесью. Этот термин используют для обозначения рацемической смеси, где необходимо. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальным отображением друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой "R-S" Кана-Инголда. Если соединение является чистым энантиомером, то стереохимия каждого хирального углерода может быть указана либо как R, либо как S. Разделяющиеся соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или лево-) вращения плоскополяризованного света при длине волны D линии натрия. Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько центров или осей асимметрии и могут таким образом образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или как (S)-.

В зависимости от выбора исходного вещества и методики синтеза, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде их смеси, например в виде чистого оптического изомера или в виде изомерной смеси, например, в виде рацематов и диастереоизомерных смесей, в зависимости от числа асимметричных атомов углерода. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, в том числе рацемические смеси, диастериомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены, используя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или разделены, используя обычные методики. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может иметь либо E-, либо Z-конфигурацию, если не указано иное. Если соединение содержит замещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию, если не указано иное. Подразумевается, что все таутомерные формы также включены в настоящий документ.

Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли в силу наличия amino и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними. Как используется в настоящем документе, термины "соль" или "соли" относятся к соли соединения по изобретению, образованной добавлением кислоты или добавлением основания. "Соли" в частности включают "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными.

Фармацевтически приемлемые соли добавления кислот могут быть образованы вместе с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например соли ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкурокат, гиппурат, йодгидрат/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканат, олеат, оксалат, пальмитат, памонат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат и трифторацетат. Перечень других подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли добавления оснований могут быть получены вместе с неорганическими или органическими основаниями и может иметь неорганические или органические противоионы.

Неорганические противоионы таких основных солей включают, например, соли аммония и металлов колонок I-XII Периодической системы. В определенных вариантах осуществления противоион выбран из натрия, калия, аммония, алкиламмония, имеющего от одного до четырех C₁-C₄ алкильных групп, кальций, магний, железо, серебро, цинк и медь; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионно-обменные смолы и тому подобное. Подходящие органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из ос-

новой или кислой группы обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия этих соединений в форме свободной кислоты со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат или тому подобное Na, Ca, Mg или K), или путем взаимодействия этих соединений в форме свободного основания со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие взаимодействия, как правило, проводят в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Как правило, желательно использовать неводную среду, такую как простой эфир, этилацетат, тетрагидрофуран, толуол, хлороформ, дихлорметан, метанол, этанол, изопропанол или ацетонитрил, если практически это осуществимо.

Любая формула, приведенная в настоящем документе, предусмотрена для описания как немеченных форм (т.е. соединений, где все атомы присутствуют в естественном изотопном составе и изотопно не обогащены), так и изотопно-обогащенных или меченных форм соединений. Изотопно обогащенные или меченные соединения имеют структуру, изображенную с помощью формул, приведенных в настоящем документе, кроме случаев, когда по меньшей мере один атом соединения заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от природной атомной массы или распределения атомной массы. Примеры изотопов, которые могут быть включены в обогащенные или меченные соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Изобретение включает различные меченные изотопами соединения, как определено в настоящем документе, например соединения, в которых радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых изотопы не являются радиоактивными, такие как ^2H и ^{13}C , и уровень их присутствия гораздо выше природного состав для этих изотопов. Эти меченные изотопами соединения могут использоваться для метаболических исследований (с ^{14}C), исследований кинетики реакции (например, с ^2H или ^3H), в методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в исследованиях распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F или меченное соединение может быть особенно желательным для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в приведенных примерах и в примерах получения, используя подходящие изотопно-меченные реагенты вместо ранее использовавшегося немеченого реагента.

Дополнительно замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), может дать определенные терапевтические преимущества из-за большей метаболической стабильности, например из-за повышенного времени полужизни *in vivo* или из-за снижения требуемой дозы или из-за улучшения терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель соединения формулы (I). Концентрация такого тяжелого изотопа, особенно дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. Используемый в настоящем документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между изотопным и природным составом определенного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначен как дейтерий, то, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, равный по меньшей мере 3500 (52,5% дейтерия включено в каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (включено 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (включено 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (включено 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (включено 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (включено 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (включено 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (включено 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (включено 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (включено 99,5% дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты по изобретению включают сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D_2O , d^6 -ацетоном, d^6 -DMSO, а также сольваты с небогащенными растворителями.

Соединения по изобретению, т.е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы водородных связей, могут образовывать совместные кристаллы с подходящими соединениями, образующими совместные кристаллы. Такие совместные кристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) известными методиками получения совместных кристаллов. Такие методики процедуры включают измельчение, нагревание, сублимирование, плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) и соединений, образующих совместные кристаллы в условиях для кристаллизации и выделения совместных кристаллов, полученных таким образом. Подходящие соединения, образующих совместные кристаллы включают соединения, описанные в WO 2004/078163. Таким образом, изобретение также относится к совместным кристаллам, содержащим соединения формулы (I).

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает каждый и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические агенты, замедляющие абсорбцию агенты, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных

средств, связующие вещества, эксципиенты, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и тому подобное, а также их комбинации, как известно специалистам в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, предусматривается их использование в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у индивида, например снижать или ингибировать активность фермента или белка, или улучшать симптомы, облегчать состояния, замедлять или задерживать развитие болезни или предотвращать развитие болезни и тому подобное. В одном из неограничивающих вариантов термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении индивиду является эффективным для (1) по меньшей мере частично, смягчая, ингибируя, предотвращая и/или облегчая состояние или нарушение или заболевание, опосредованное киназой Raf, такой как B-Raf или C-Raf, или связанной с активностью киназы, такой как B-Raf или C-Raf, или (2) уменьшая или ингибируя активность киназы, такой как B-Raf или C-Raf in vivo.

В еще одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку или ткань или в безклеточный биологический материал или в среду, которое эффективно, по меньшей мере частично, для снижения или ингибирования активности киназы, такой как B-Raf или C-Raf, или по крайней мере для частичного снижения или облегчения симптома или состояния, связанного с чрезмерной активностью киназы Raf.

Как используется в настоящем документе, термин "индивид" относится к животному. Обычно животное является млекопитающим. Индивид также относится, например, к приматам (например, люди, мужчины или женщины), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления индивидом является примат. В конкретных вариантах осуществления индивидом является человек.

Как используется в настоящем документе, термин "ингибировать", "ингибитор" или "ингибирование" означает снижение или подавление данного состояния, симптома или нарушения или заболевания, или значительное снижение исходной активности биологической функции или процесса.

Как используется в настоящем документе, термин "лечить" или "лечение" любой болезни или нарушения относится в одном из вариантов к облегчению заболевания или нарушения (т.е. замедлению или снижению развития заболевания или по крайней мере одного его клинического симптома). В еще одном варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к облегчению или ослаблению по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые могут быть не заметны пациентом. В еще одном варианте "лечить" или "лечение" относится к модуляции заболевания или расстройства, либо физически (например, путем стабилизации различного симптома), либо физиологически (например, путем стабилизации физического параметра), либо и физически, и физиологически. В еще одном варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к профилактике или задержке развития или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используется в настоящем документе, индивид "нуждается в лечении", если такой индивид получит биологическую, медицинскую пользу или улучшит качество жизни от такого лечения.

Как используется в настоящем документе, определения в единственном числе и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как включающие и единственное, и множественное число, если не указано иное или явно не противоречит контексту.

Все описанные в настоящем документе способы могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если не указано иное или явно не противоречит контексту. Использование каждого и всех примеров или соответствующих формулировок (например, "такой как"), предусмотренных в настоящем документе, предназначено только для лучшего описания изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, если не заявлено иное.

Любой асимметричный атом (например, углерод или тому подобное) соединения(й) по настоящему изобретению может быть представлен в рацемической или энантиомерно-обогащенной, например (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления каждый асимметричный атом имеет по крайней мере 50% энантиомерный избыток, по крайней мере 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере 95% энантиомерный избыток или по крайней мере 99% энантиомерный избыток или (R)- или (S)-конфигурацию; т.е. для оптически активных соединений зачастую предпочтительно использовать один энантиомер для значимого исключения другого энантиомера. Заместители на атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно, как используется в настоящем документе, соединение по настоящему изобретению

может быть в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смеси, например в виде, по существу, чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей. "По существу чистый" или "практически не содержащий других изомеров", как используется в настоящем документе, означает, что продукт содержит менее 5% и предпочтительно менее чем 2% других изомеров по сравнению с количеством предпочтительного изомера по массе.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических различий составляющих компонентов до чистых или практически чистых геометрических или оптических изомеров, диастереомеров, рацематов, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любой полученный рацемат конечного продукта или промежуточного продукта может быть разделен на оптические антиподы известными способами, например разделением диастереомерных солей, полученных из оптически активной кислоты или основания, и высвобождением оптически активного кислого или основного соединения. В частности, группа основания, таким образом, может быть использована для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной вместе с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-п-толуолвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфокислотой. Рацемические продукты также могут быть разделены с помощью хиральной хроматографии, например с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), используя хиральный адсорбент.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме гидратов или могут включать другие растворители, используемые для кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут естественным образом или намеренно образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе с водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение включает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "растворитель" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одним или несколькими молекулами растворителя. Такими молекулами растворителя обычно являются молекулы растворителя, используемые в фармацевтической области, которые, как известно, являются безвредным для реципиента, например вода, этанол и тому подобное. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут природным образом либо намеренно быть полиморфными.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может быть получена для конкретного пути введения, такого как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и тому подобное. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены в твердой форме (включая, но ими не ограничиваясь, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, но ими не ограничиваясь, растворы, суспензии или эмульсии).

Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты или буферные агенты, а также адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы и тому подобное.

Как правило, фармацевтические композиции для соединений формулы (I) представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент формулы (I) вместе по меньшей мере с одним из следующих фармацевтически приемлемых эксципиентов:

- a) разбавителями, например лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза и/или глицин;
- b) смазочные агенты, например окись кремния, тальк, стеариновая кислота, ее соль магния или кальция и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток
- c) связующие агенты, например алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон; если желательно
- d) дезинтегрирующие агенты, например крахмал, агар, альгиновая кислота или ее соль натрия или шипучие смеси; и/или
- e) абсорбенты, красители, ароматизаторы и подсластители.

Таблетки могут быть покрыты либо пленкой, либо энтеросолубильным покрытием в соответствии со способами, известными в данной области.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров.

Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для получения красивых с точки зрения фармацевтики и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для получения таблеток. Эти эксципиенты представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, например крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не покрыты или покрыты известными методиками для замедления дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, следовательно, обеспечивают пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать вещество, задерживающее высвобождение, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Некоторые композиции для инъекций представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, усилители растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферные вещества. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически значимые вещества. Указанные композиции получают в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или покрытия, соответственно, и они содержат около 0,1-75% или содержат около 1-50%, активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального введения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, способствующие проникновению через кожу организма-хозяина. Например, для трансдермальные устройства имеют форму бинта, содержащего опорный элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно в смеси с носителями, необязательно барьер, контролирующий скорость, для доставки соединения в кожу организма-хозяина при контролируемой и заранее определенной скорости в течение длительного периода времени, и средства для безопасности средства для кожи.

Подходящие композиции для местного применения, например для кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки с помощью аэрозоля или тому подобное. Такие системы для местной доставки, в частности, подходят для кожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и тому подобное. Таким образом, они особенно подходят для применения в составах для местного нанесения, в том числе в косметических составах, хорошо известных в данной области. Такие составы могут содержать солибулизаторы, стабилизаторы, усиливающие тоничность агенты, буферы и консерванты.

Как используется в настоящем документе, местное применение также может относиться к ингаляции или интраназальному применению. Они могут быть удобно доставлены в форме сухого порошка (либо отдельно, в виде смеси, например сухая смесь с лактозой, или смешанные частицы компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора, использующего сухой порошок, или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, спрея, распылителя или небулайзера, используя подходящий пропеллент или не используя его.

Настоящее изобретение также относится к безводным фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим соединения по настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может способствовать деградации некоторых соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги в условиях низкой влажности. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и хранится так, что поддерживалось его безводное состояние. Соответственно, безводные композиции упаковывают с помощью материалов, которые известны для предотвращения проникновения воды, поэтому они могут быть включены в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящих упаковок включают, но ими не ограничиваются, герметично закрывающиеся пленки, пластики, контейнеры стандартных доз (например, флаконы), блистерные упаковки и разрываемые упаковки.

Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям и лекарственным формам, которые включают одно или несколько веществ, которые снижают скорость, с которой будет разлагаться соединение по настоящему изобретению, находящееся в качестве активного ингредиента. Такие агенты,

которые называются в настоящем документе "стабилизаторы", включают, но ими не ограничиваются, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, pH-буферы или буферные соли и тому подобное.

Соединения формулы I в свободной форме или в форме соли проявляют ценную фармакологическую активность, например модулируют или ингибируют активность A-Raf, B-Raf и/или C-Raf, как указывают данные исследований данных, приведенные в следующих разделах, и поэтому показаны для лечения или для применения в качестве исследовательских химических веществ, например, как соединения инструмента. Эти соединения особенно эффективны для лечения злокачественных опухолей, запускаемых мутациями в пути Raf/Raf/MEK/ERK, в том числе злокачественных опухолей, отличающихся активированной мутацией Raf, такой как Raf V600E, включая, но ими не ограничиваясь, меланому (например, злокачественную меланому), рак молочной железы, рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого), саркому, опухоли ЖКТ, такие как стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, рак яичника, колоректальный рак, рак щитовидной железы и рак поджелудочной железы.

Таким образом, в дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или любого варианта осуществления в пределах объема формулы (I), как описано в настоящем документе, в терапии. В другом варианте осуществления терапия предназначена для заболевания, которое можно лечить путем ингибирования A-Raf, B-Raf или C-Raf. В другом варианте осуществления соединения по изобретению могут использоваться для лечения злокачественных опухолей, включая, но ими не ограничиваясь, меланому, рак молочной железы, рак легких, саркому, опухоли ЖКТ, такие как стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, рак яичника, колоректальный рак, рак щитовидной железы и рак поджелудочной железы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования A-Raf, B-Raf или C-Raf, или их комбинацией, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого из вариантов осуществления в пределах объема формулы (I), как описано в настоящем документе. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного списка, соответственно, меланомы, рака молочной железы, рака легких, саркомы, опухолей ЖКТ, таких как стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, рака яичника, колоректального рака, рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы. Способ, как правило, включает введение эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, индивиду, нуждающемуся в таком лечении. Соединение можно вводить любым подходящим способом, таким как способ, который описан в настоящем документе, и введение можно повторять с интервалами, выбранными лечащим врачом.

Таким образом, в еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или любого варианта осуществления таких соединений, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства. В дополнительном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для лечения заболевания, которые можно лечить путем ингибирования A-Raf, B-Raf или C-Raf. В другом варианте осуществления заболевание представляет собой злокачественную опухоль, например злокачественную опухоль, выбранную из вышеуказанного списка, включая меланому, рак молочной железы, рак легких, саркому, опухоли ЖКТ, такие как стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, рак яичника, колоректальный рак, рак щитовидной железы и рак поджелудочной железы.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть в виде лекарственной формы с количеством активного ингредиента(ов), равным около 1-1000 мг, для индивида весом 50-70 кг, или с количеством активного ингредиента(ов), равным около 1-500 мг, или около 1-250 мг, или около 1-150 мг, или около 0,5-100 мг, или около 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинации зависит от вида индивида, массы, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, на которое направлено лечение, или их тяжести. Врач, клиницист или ветеринар обычной квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для профилактики, лечения или ингибирования прогресса нарушения или заболевания.

Свойства вышеуказанных лекарственных доз могут быть продемонстрированы в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, используя преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян или изолированных органов, тканей и их препараты. Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например в виде суспензии или в виде водного раствора. Доза *in vitro* может изменяться от молярной концентрации, равной около 10^{-3} , до молярной концентрации, равной 10^{-9} . Терапевтически эффективное количество *in vivo* может изменяться в зависимости от способа введения от около 0,1-500 мг/кг или между около 1-100 мг/кг.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно, либо до, либо после введения одного или нескольких терапевтических совместных средств (совместных терапевтических средств). Подходящие совместные терапевтические средства для применения по настоящему изобретению включают, например, химиотерапевтические агенты для лечения злокачественных опухолей, вклю-

чая, но ими не ограничиваясь, ингибиторы PI3K, другие ингибиторы пути Raf, паклитаксел, доцетаксел, темозоломид, препараты платины, препараты доксорубицина, препараты винбластина, циклофосфамид, топотекан, гемцитабин, ифосфамид, этопозид, иринотекан и тому подобное. Соединение по настоящему изобретению можно вводить самостоятельно, тем же или другим путем введения, или вместе в общей фармацевтической композиции в качестве совместного средства(в).

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) и по меньшей мере одно другое терапевтически совместное средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном из вариантов осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, такого как злокачественная опухоль. Продукты, приведенные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое терапевтическое совместное средство(а) вместе в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и другое терапевтическое совместное средство(а) в форме самостоятельного соединения, например, в форме набора.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и другое терапевтическое совместное средство(а). Необязательно, фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, как описано выше.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему два или несколько отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одно из которых содержит соединение формулы (I). В одном из вариантов осуществления набор содержит средство для независимого хранения указанных композиций, такое как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, которая обычно используется для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

Набор по изобретению может быть использован для введения различных лекарственных форм, например перорально и парентерально, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для помощи в соблюдении предписания набор по изобретению содержит, как правило, указания по введению.

При комбинированной терапии по изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое совместное средство могут быть получены и/или введены в состав от одинаковых или разных производителей. Кроме того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) до выпуска комбинированного продукта для назначения лечащими врачами (например, в случае набора, содержащего соединение по изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самим лечащим врачом (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) самим пациентом, например, при последовательном введении соединения по изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, где лекарственное средство получают для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического совместного средства для лечения заболевания или состояния, при котором лекарственное средство вводят вместе с соединением формулы (I).

Изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, при котором соединение формулы (I) получают для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к другому терапевтическому совместному средству для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, при котором другое терапевтическое совместное средство получают для введения вместе с соединением формулы (I). Изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, при котором соединение формулы (I) вводят вместе с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к еще одному терапевтическому совместному средству для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, при котором еще одно терапевтическое совместное средство вводят вместе с соединением формулы (I).

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, при котором пациент ранее (например, в течение 24 ч) получил другое терапевтическое средство. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf или C-Raf, при котором пациент ранее (например, в течение 24 ч) получил соединение формулы (I).

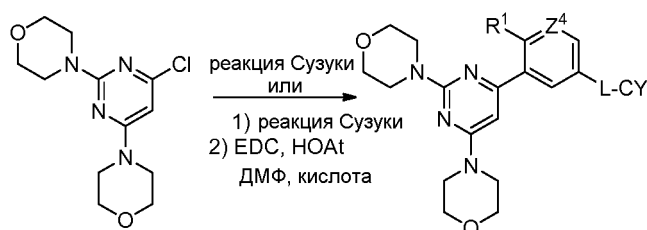
Общие способы синтеза

Следующие схемы и примеры иллюстрируют характерные способы, которые можно использовать для получения соединений формулы (I).

Соединения формулы (I), где кольцо В представляет собой пиримидин, могут быть получены из известных галогенпиримидиновых промежуточных соединений, вводя кольцо С путем реакции Сузуки или

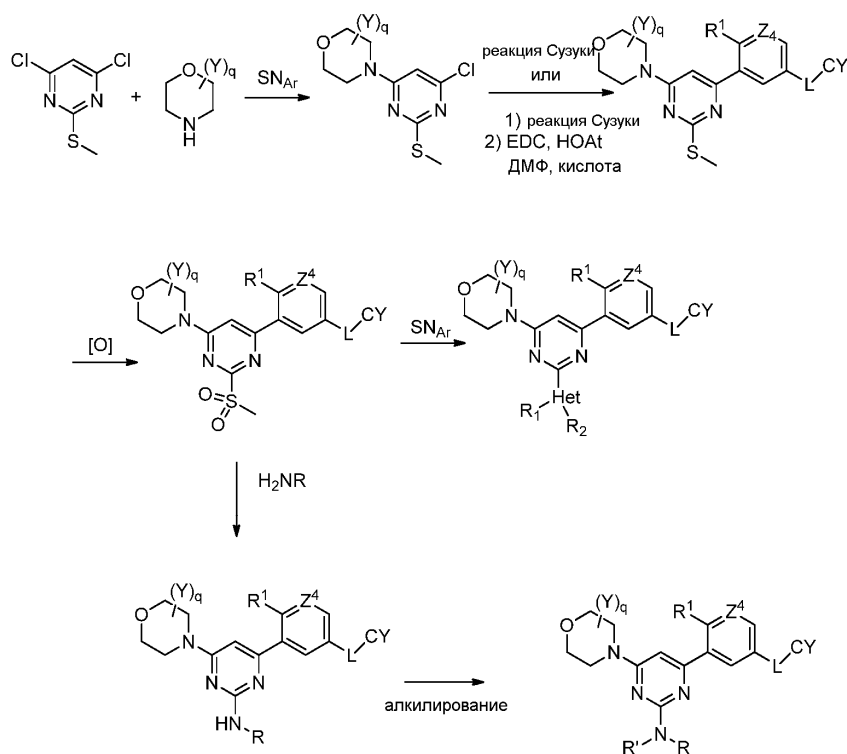
аналогичной реакции арилирования. Группа -L-CY может быть присоединена к кольцу С перед собственным введением, или защищенный амин может быть представлен в положении, соответствующем L для реакции Сузуки, и может быть превращена в амидный линкер с образованием -L-CY после реакции Сузуки.

Схема 1



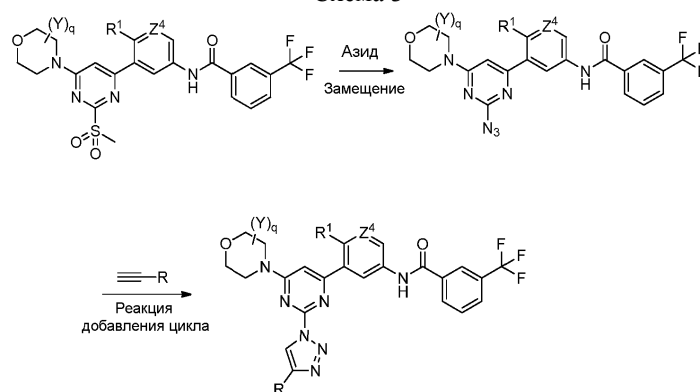
Соединения, имеющие различные группы на кольце В вместо двух морфолиновых групп, могут быть получены с помощью тиаалкилзамещенных пиримидинов, как показано в схеме ниже. Желаемая морфолиновая группа А-кольца (см. формулу (I)) может быть присоединена с помощью реакции нуклеофильного ароматического замещения, и реакция Сузуки или аналогичная реакция арилирования может быть использована для присоединения к кольцу С. Тиаалкильная группа затем может быть активирована для нуклеофильного перемещения путем окисления до алкилсульфонильной группы, которая может быть заменена различными нуклеофильными группами.

Схема 2



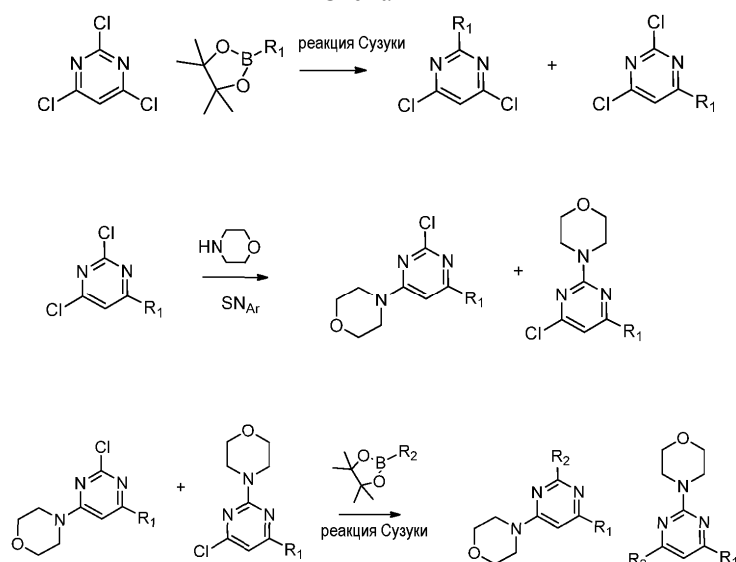
Альтернативно, перед реакцией Сузуки может быть проведено окисление. Эту последовательность можно использовать для введения гетероциклической или гетероарильной группы на кольцо В, или ее можно использовать для введения других нуклеофилов, таких как алкокси, амин или азид, в это положение. Они затем могут быть дополнительно изменены, например, путем алкилирования амина (выше) или, например, если в качестве нуклеофила используют азид, то может быть использована реакция добавления цикла для получения гетероарильного заместителя на кольцо В, как показано выше.

Схема 3



Другие соединения формулы (I), где кольцо В представляет собой пиримидин, могут быть получены из 2,4,6-трихлорпиримидина, начиная с реакции Сузуки для введения одной группы (R_1), получая смесь изомерных продуктов, как показано на схеме 4. Морфолиновое А-кольцо может быть затем присоединено с помощью реакции ароматического нуклеофильного замещения, а затем с помощью еще одной реакции Сузуки.

Схема 4



Соединения формулы (I), где кольцо В представляет собой пиридин, могут быть получены с помощью следующих общих способов, которые обеспечивают получение различных изомеров пиридина. Бром-фторпиридины позволяют селективно использовать нуклеофильное ароматическое замещение и реакцию Сузуки или аналогичную реакцию арилирования.

Схема 5a

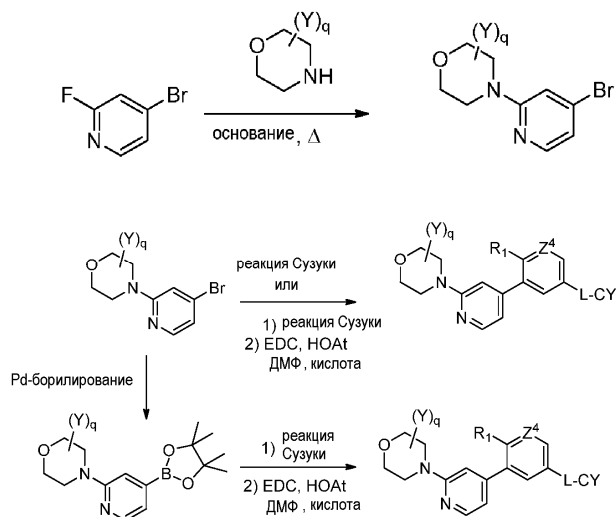
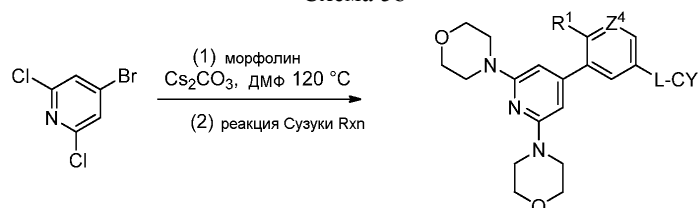


Схема 5b



Различные другие заместительные группы могут быть введены на пиридиновое В-кольцо соединений путем введения только одного необязательно замещенного морфолина на 2,4,6-тригалогенпиридин, затем последовательно заменяя два других галогена на подходящие группы, как показано на следующих схемах. На схеме 6 показано введение арильной или гетероарильной группы на В-кольцо, используя реакцию Сузуки; на схеме 7 показано использование реакции ароматического нуклеофильного замещения для введения других нуклеофильных заместителей, таких как амины, алкоксигруппы и алкилтиогруппы.

Схема 6

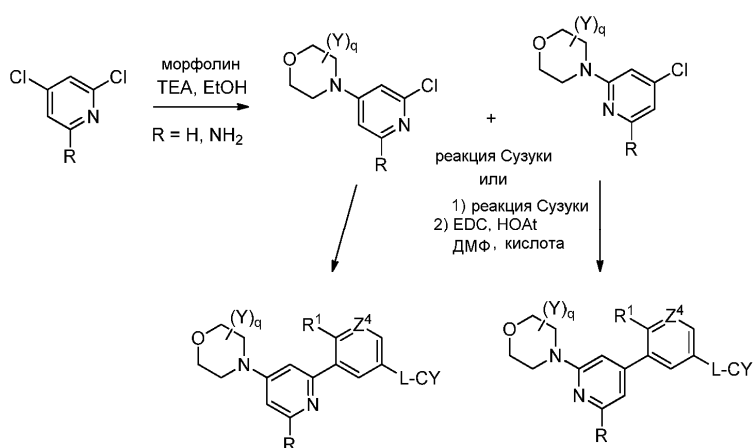


Схема 7

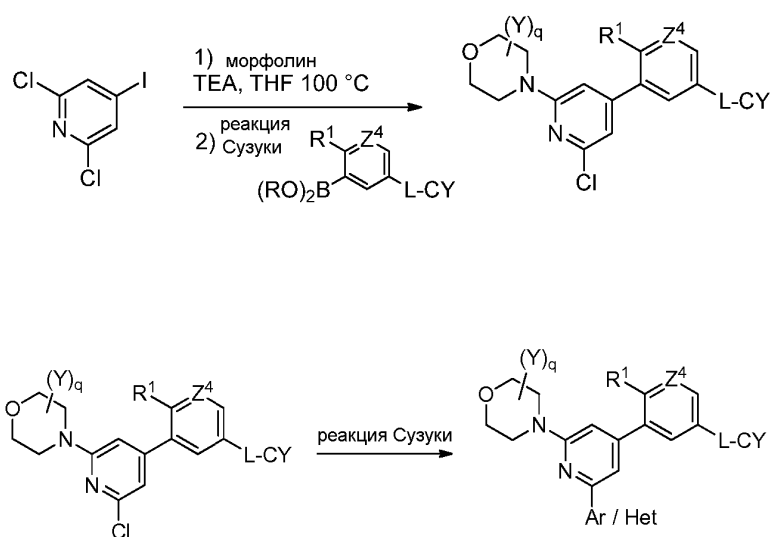
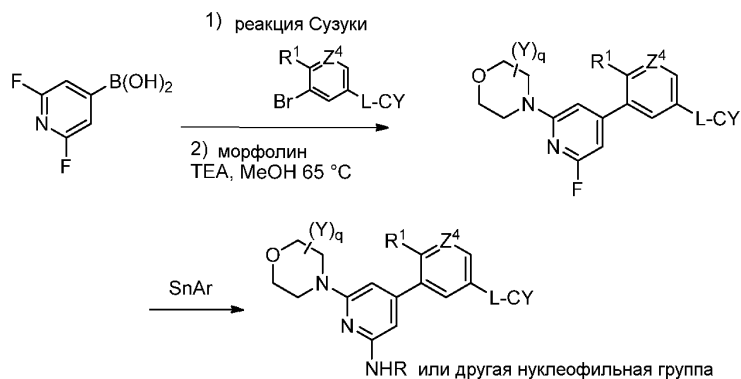


Схема 8



Следующие схемы иллюстрируют дополнительные пути получения соединений, где кольцо В представляет собой пиридин, как показано в разделе Примеры ниже.

Схема 8a

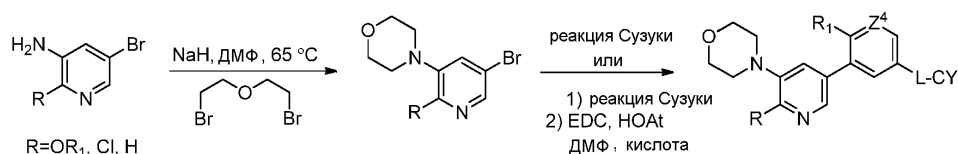


Схема 8b

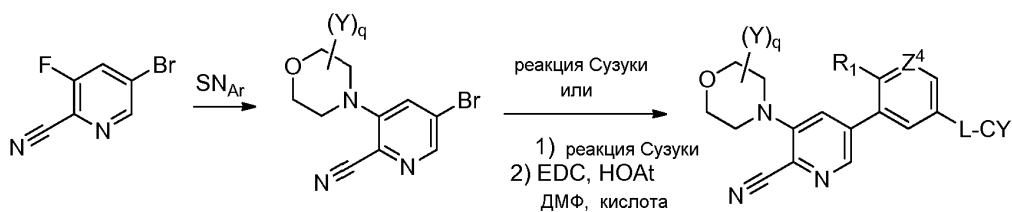


Схема 8c

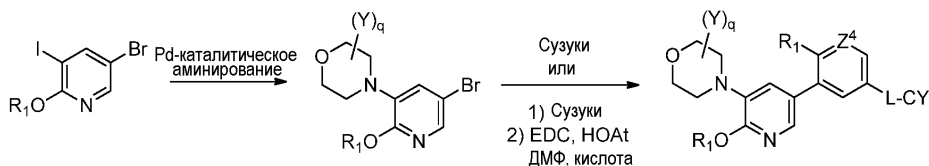
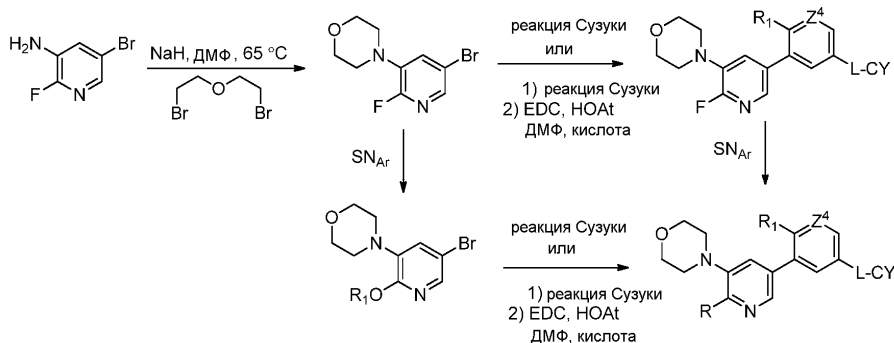
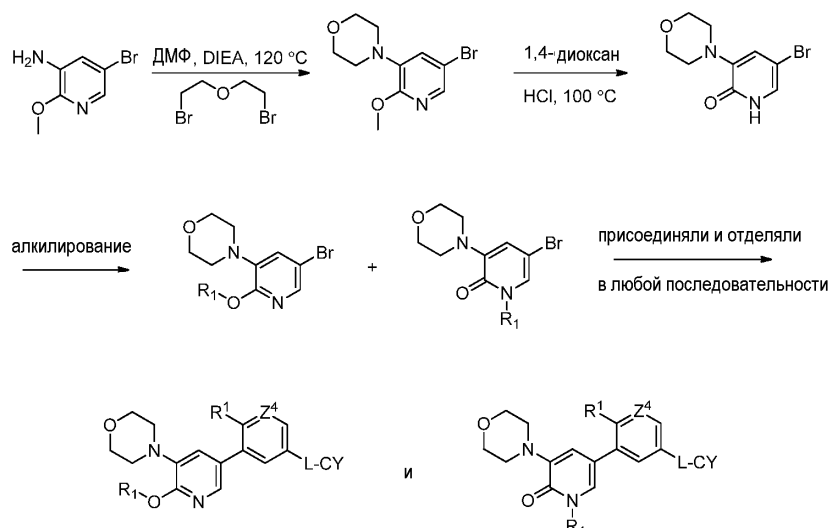


Схема 8d



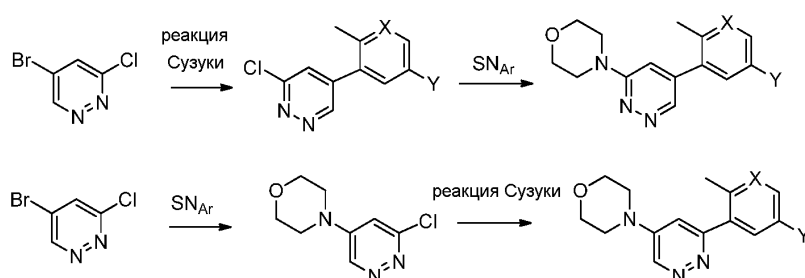
Следующая схема иллюстрирует общий путь синтеза соединений формулы (I), где В-кольцо представляет собой пиридон. Последовательность также обеспечивает получение алкоксизамещенных пиридинов В-кольца соединений формулы (I).

Схема 9



Соединения формулы (I), где В-кольцо представляет собой пиридазин, могут быть получены аналогично, используя известные галогенированные пиридазины в качестве исходных веществ, реакциями нуклеофильного ароматического замещения для присоединения кольца А (и/или других заместителей на В-кольцо), и реакцией Сузуки для присоединения кольца С.

Схема 10



Соли соединений по настоящему изобретению, имеющих по крайней мере одну солеобразующую группу, могут быть получены способом, хорошо известным специалистам в данной области. Например, соли соединений по настоящему изобретению, имеющих кислые группы, могут быть образованы, например, путем обработки соединений соединениями металлов, такими как соли щелочных металлов соответствующих органических карбоновых кислот, например соль натрия 2-этилгексановой кислоты, соединениями органических металлов или щелочно-земельных металлов, такими как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид натрия или калия, карбонат или гидрокарбонат, соответствующими соединениями кальция или аммиаком, или подходящим органическим амином, стехиометрическими количествами или небольшим избытком предпочтительно используемого солеобразующего агента. Соли, образованные добавлением кислоты, соединений по настоящему изобретению получают обычным способом, например путем обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений по настоящему изобретению, содержащие кислотные и основные солеобразующие группы, например свободную карбоксильную группу и свободную аминогруппу, могут быть образованы, например, путем нейтрализации солей, таких как соли, образованные добавлением кислоты, до изоэлектрической точки, например, слабыми основаниями, или путем обработки ионообменными реагентами.

Соли могут быть превращены в свободные соединения в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Соли металлов и аммония могут быть превращены, например, путем обработки подходящими кислотами и солями, образованными добавлением кислот, например путем обработки подходящим основным агентом.

Смеси изомеров, получаемые в соответствии с изобретением, могут быть разделены способом, известным специалистам в данной области на отдельные изомеры; диастереоизомеры могут быть разделены, например, путем разделения между полифазными смесями растворителей, перекристаллизацией и/или хроматографическим разделением, например, на силикагеле, или путем, например, жидкостной хроматографии среднего давления на колонке с обращенной фазой, а рацематы могут быть разделены, например, путем образования солей с оптически чистыми солеобразующими реагентами и путем разделения смеси диастереоизомеров, таким образом образуемой, например, путем фракционной кристаллизации или хроматографией на колонке с оптически активными веществами.

Промежуточные и конечные продукты могут быть обработаны и/или очищены в соответствии со стандартными способами, например, используя хроматографические способы, способы распределения, (пере)кристаллизацию и тому подобное.

Соединения по изобретению и промежуточные продукты могут быть также превращены друг в друга в соответствии со способами, известными специалистам в данной области.

Термины, используемые в настоящем документе, имеют обычное значение, известное специалистам в данной области, если не указано иное. В настоящем документе могут быть использованы следующие аббревиатуры:

DAST	Трифторид (диэтиламино) серы
DCM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIEA	Диизопропилэтиламин
DMA	Диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен
EDC	гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HOAT	Гидроксиазабензотриазол
HOBt	Гидроксibenзотриазол
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
MeCN	Ацетонитрил
MgSO ₄	Сульфат магния
MeOH	Метанол
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия
NaCl	Хлорид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMP	N-метил-2-пирролидон
Pd ₂ (dba) ₃	Трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
Pd(PPh ₃) ₄	Тетракис (трифенилфосфин) палладий (0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	Дихлор-(1,2-бис(дифенилфосфино)этан)-палладий(II) - дихлормотэтановый аддукт
Комн. темп.	Комнатная температура
TBDMSCl	Трет-бутилдиметилсилилхлорид
TEA	Триэтиламин
THF	Тетрагидрофуран

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не были созданы для его ограничения. Температура дана в градусах Цельсия. Если не указано иное, то упаривание в каждом случае проводят при пониженном давлении, как правило, приблизительно от 15 до 100 мм.рт.ст (=20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждали стандартными аналитическими способами, например характеристиками микроанализа и спектроскопией, например MS, IR, ЯМР. Используемые аббревиатуры представляют собой аббревиатуры, общепринятые в данной области.

Масс-спектрометрический анализ проводили на приборах ЖХ-МС: Waters System (Acuity UPLC и

масс-спектрометр Micromass ZQ; Колонка: Acuity HSS C18 1,8-мкм, 2,1×50 мм; градиент: 5-95% ацетонитрил в воде с 0,05% TFA в течение 1,8 мин; скорость потока 1,2 мл/мин; молекулярная масса в диапазоне 200-1500; напряжение на конусе 20 В; температура колонки 50°C). Все значения массы были представлены как протонированные исходными ионами.

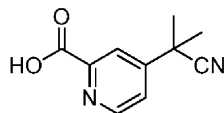
На некоторых соединениях ядерно-магнитный резонансный (ЯМР) анализ проводили при помощи Varian 400 МГц NMR (Palo Alto, CA). Спектральная ссылка была представлена либо как TMS, либо как известный химический сдвиг растворителя.

Все исходные вещества, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо их можно получить методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области, с учетом следующих примеров.

Соединения по изобретению могут быть получены известными в данной области способами наряду со способами, описанными в настоящем документе, начиная с известных веществ.

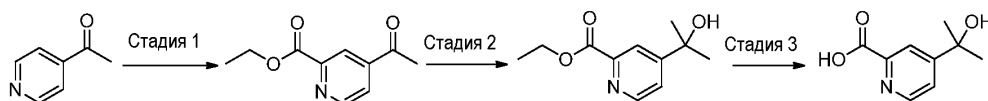
В настоящем описании приведено схематическое описание синтеза некоторых промежуточных продуктов, после чего следует описание синтеза примеров соединений формулы (I).

Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты



К суспензии 4-хлорпиколиновой кислоты (1,0 экв.) в THF (0,1M) при комнатной температуре добавляли изобутиронитрил (3,2 экв.) и LiHMDS (1M раствор в THF, 3,1 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 10 мин в микроволновой печи. Охлажденный раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония и подкисляли бн. HCl до pH 4. Раствор трижды экстрагировали IPA/хлороформ (1:3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты с выходом 72%. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,71 (с, 6H), 7,76 (дд, J=5,48, 1,96 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,73 (д, J=5,09 Гц, 1H). ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=190,9, комнатная температура=0,31 мин.

Синтез 4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколиновой кислоты

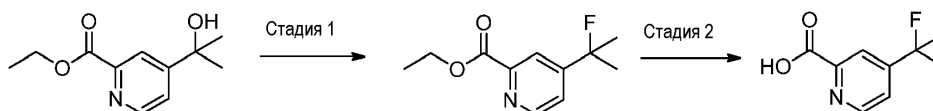


Стадия 1. К раствору этил 2-оксопропаноата (15 экв.) при 0°C по каплям добавляли H₂O₂ (10 экв.). Холодную смесь (при перемешивании при 0°C) с помощью канюли вводили в смесь 1-(пиридин-4-ил)этанона (1,0 экв.), H₂SO₄ (1,0 экв.) и FeSO₄·7 H₂O (10 экв.) в DCM/вода (15:1, 0,08M) при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин. Водный слой экстрагировали DCM и объединенные органические слои DCM промывали 5% сульфитом натрия, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (ISCO, 0-60% EtOAc/гептан) давала этил 4-ацетилпиколинат с выходом 46%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=193,9, комн. темп.=0,51 мин.

Стадия 2. Этил 4-ацетилпиколинат (1,0 экв.) растворяли в THF (0,1M) и раствор охлаждали до -78°C. Добавляли метиллитий (1,2 экв.) в течение 5 мин и смесь перемешивали при -78°C еще 5 мин. Реакционную смесь выливали на воду со льдом и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-100% этилацетат/гептан) с получением этил 4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколината с выходом 47%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=210,2, комнатная температура=0,43 мин.

Стадия 3. К раствору этил 4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколината (1,0 экв.) в THF (0,13M) добавляли LiOH (3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Концентрировали для удаления большей части THF, и остаток нейтрализовали бн. HCl до pH 3. Смесь разбавляли водой и MeCN, затем лиофилизировали с получением 4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколиновой кислоты, содержащей 3,0 экв. LiCl. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=181,9, комнатная температура=0,18 мин.

Синтез 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты

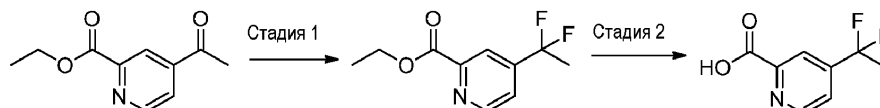


Стадия 1. К раствору этил 4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколината (1,0 экв.) в DCM (0,1M) при -78°C

добавляли DAST (1,2 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС указывала, что преобразование завершено. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением этил 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколината с выходом 98%. ЖХ-МС масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$)=211,9, комнатная температура=0,69 мин.

Стадия 2. К раствору этил 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколината (1,0 экв.) в THF (0,19M) добавляли LiOH (3,8 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Концентрировали для удаления большей части THF, остаток нейтрализовали бн. HCl до pH 3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколоиновой кислоты с выходом 71%. ЖХ-МС масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$)=183,9, комнатная температура=0,32 мин.

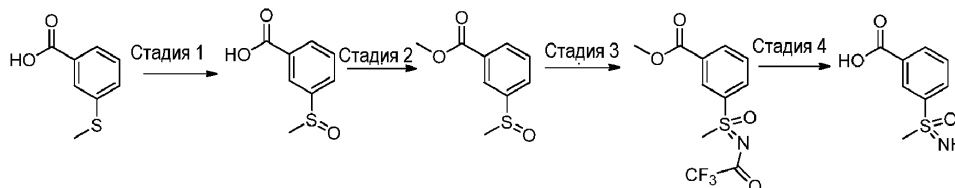
Синтез 4-(1,1-дифторэтил)пиколоиновой кислоты



Стадия 1. Раствор этил 4-ацетилпиколината (1,0 экв.) в 1,0 экв. DeoxoFluor (50% в толуоле) перемешивали в течение 12 ч при 85°C . Затем реакционную смесь добавляли к раствору NaCl(нас.). Водную смесь экстрагировали EtOAc . Органические слои сушили и полученное вещество очищали при помощи хроматографии на колонке, используя систему ISCO (гептан- EtOAc), с получением этил 4-(1,1-дифторэтил)пиколината с выходом 72%. ЖХ-МС масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$)=216,1, комнатная температура=0,70 мин.

Стадия 2. К раствору этил 4-(1,1-дифторэтил)пиколината (1,0 экв.) в THF (0,2M) добавляли LiOH (3,9 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Концентрировали для удаления большей части THF и остаток нейтрализовали бн. HCl до pH 3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(1,1-дифторэтил)пиколоиновой кислоты с выходом 86%. ЖХ-МС масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$)=187,9, комнатная температура=0,41 мин.

Синтез 3-(S-метилсульфонимидоил)бензойной кислоты



Стадия 1. Получали раствор NaIO_4 (1,0 экв.) в воде (0,11M), а затем по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 3-(метилтио)бензойной кислоты (1,0 экв.) в MeOH (0,11M) при 0°C . После того как добавление было завершено, смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. ЖХ-МС указывала на 20% полное преобразование в продукт. Перемешивание продолжали в течение ночи при 25°C . Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали до твердого вещества персикового цвета и получали 3-(метилсульфинил)бензойную кислоту с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=185,1, комнатная температура=0,35 мин.

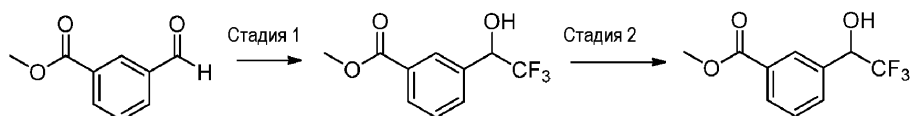
Стадия 2. К раствору 3-(метилсульфинил)бензойной кислоты (1,0 экв.) в THF (0,2M) при 25°C добавляли CDI (1,2 экв.), и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли MeOH (8,0 экв.) и реакционную смесь быстро нагревали до температуры близкой к кипению, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. ЖХ-МС указывала на практически полное преобразование в продукт. Реакционную смесь выливали на смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и насыщенного солевого раствора и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, разбавляли HCl и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле Grace, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-100%. Фракции продукта элюировали приблизительно 75% EtOAc и концентрировали с получением метил 3-(метилсульфинил)бензоата в виде бледно-желтого масла с выходом 70%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,76 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 7,65 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=198,9, комнатная температура=0,47 мин.

Стадия 3. К раствору метил 3-(метилсульфинил)бензоата (1,0 экв.) в DCM (0,1M) при 25°C в атмосфере Ar добавляли 2,2,2-трифторацетамид (2,0 экв.), MgO (4,0 экв.), родий(II) ацетат, димер (0,05 экв.) и диацетоксийодбензол (1,5 экв.), смесь перемешивали в течение ночи. ЖХ-МС указывала на почти полный расход исходного вещества и полное превращение в продукт ($\text{M}+1=310$, комн. темп.=0,76). Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали DCM и концентрировали. Остаток очищали колоноч-

ной флэш-хроматографией на силикагеле Grace, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-75%. Фракции продукта элюировали примерно 40% EtOAc и концентрировали с получением метил 3-(S-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)сульфонимидоил)бензоата с выходом 90% в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,50 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 7,78 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 8,17-8,23 (м, 1H), 8,41 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=310,0, комнатная температура=0,76 мин.

Стадия 4. К перемешанному раствору метил 3-(S-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)сульфонимидоил)бензоата (1,0 экв.) в THF и MeOH (2:1, 0,09M) при 25°C добавляли LiOH (2M водн.) (3,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 3 ч. ЖХ-МС указывала на полный расход исходного вещества и полное преобразование в продукт. Большую часть THF/MeOH удаляли путем концентрирования, а затем смесь подкисляли, используя 1M HCl. Продукт не мог быть экстрагирован из водных слоев при помощи органических растворителей, поэтому кислый водный слой разбавляли небольшим количеством ацетонитрила, а затем лиофилизировали с получением 3-(S-метилсульфонимидоил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества, которое, вероятно, содержало приблизительно 3,5 экв. LiCl. Расчет показал 99% от вычисленного выхода целевого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=199,9, комнатная температура=0,25 мин.

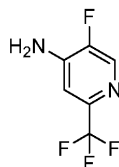
Синтез 3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензойной кислоты



Стадия 1. Триметил(трифторметил)силан (1,3 экв.) и фторид цезия (0,1 экв.) добавляли к раствору метилформилбензоата (1,0 экв.) в THF (0,3M) при комнатной температуре в атмосфере азота и смесь обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин для инициирования реакции, на что указывало появление бледно-желтого цвета. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего добавляли HCl (водн.) (1M) и смесь перемешивали еще 15 мин. Затем смесь экстрагировали EtOAc, промывали (насыщенный раствор NaHCO_3 , насыщенный солевой раствор), сушили (MgSO_4) и упаривали в вакууме. Продукт очищали при помощи ISCO и элюировали 0-70% этилацетатом в гептане с получением метил 3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоата с выходом 81%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=234,9, комнатная температура=0,74 мин.

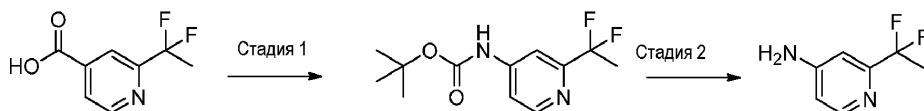
Стадия 2. Гидроксид лития (5,0 экв., 2M водный раствор) добавляли к метил 3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоату (1,0 экв.) в ацетонитриле и воде (2:1, 0,001M) при 0°C, а затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Смесь подкисляли 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом с получением 3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензойной кислоты с выходом 91%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=219,1, комнатная температура=0,3 мин.

Синтез 5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амин



2-(Трифторметил)пиридин-4-амин (1,0 экв.) растворяли в CAN (0,06). Добавляли Selectfluor (2,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для того, чтобы погасить реакцию, разделяли этилацетатом, органическую фазу концентрировали досуха и очищали при помощи флэш-хроматографии ISCO (0-70% этилацетатом в гептане) с получением 5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амин с выходом 23%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 4,52 (ушир.с, 2H), 6,97-7,16 (м, 1H), 8,27 (д, $J=2,35$ Гц, 1H).

Синтез 2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-амин

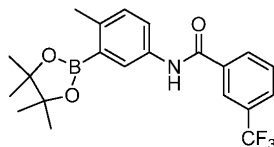


Стадия 1. К раствору 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты (1,0 экв.) в диоксане (0,3M) добавляли дифенилфосфорилазид (1,8 экв.), трет-бутиловый спирт (6,0 экв.) и TEA (1,8 экв.). Реакционную смесь дегазировали в течение 1 мин, затем нагревали при 110°C в течение 3,0 ч. Диоксан упаривали в вакууме и остаток разделяли между EtOAc и 10% лимонной кислотой. Органический слой разделяли и затем водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток помещали на силикагеле и очищали при помощи хроматографии на колонке (ISCO, 0-50% EtOAc в гептане). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил 2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)карбамата с 44% выходом в виде прозрачного мас-

ла. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=259, комнатная температура=0,68.

Стадия 2. К раствору трет-бутил (2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)карбамата (1,0 экв.) в DCM (0,25M) добавляли TFA (10 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 6 ч. Легучие вещества удаляли в вакууме и остаток помещали в DCM и продвигали через колонку с карбонатом для удаления соли TFA, колонку несколько раз промывали DCM. Объединенные органические слои концентрировали с получением 2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-амина с 54% выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=158,9, комнатная температура=0,29.

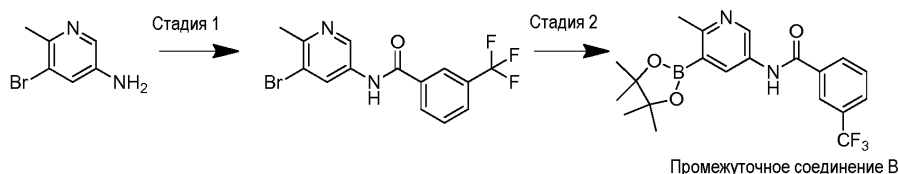
Синтез N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида



Промежуточное соединение А

К раствору 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) в THF (0,1M) при 0°C добавляли 3-трифторметилбензоилхлорид (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде желто-коричневого твердого продукта с выходом 96%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=406,2, комнатная температура=1,24 мин.

Синтез N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида

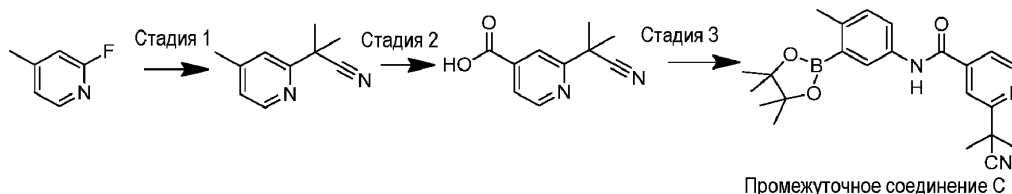


Промежуточное соединение В

Стадия 1. К 0,4M раствору 5-бром-6-метилпиридин-3-амина (1,00 экв.) в DCM добавляли DIEA (1,00 экв.) и хлорид 3-(трифторметил)бензоила (1,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 98%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=359,0/361,0, комнатная температура=0,86 мин.

Стадия 2. К 0,27M раствору N-(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,00 экв.) в 1,4-диоксане добавляли бис(пинаколато)дифтор (1,50 экв.), ацетат калия (2,00 экв.) и аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,10 экв.). Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 20 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида в виде темно-коричневого липкого твердого продукта с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=325,0, комнатная температура=0,59 мин.

Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида



Промежуточное соединение С

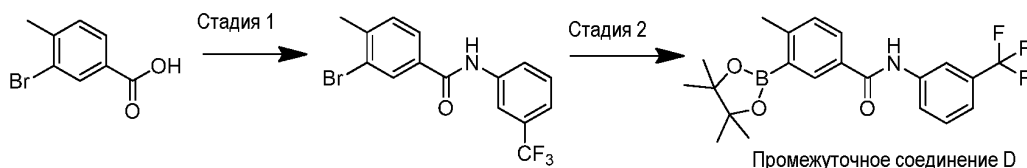
Стадия 1. К смеси 2-фтор-4-метилпиридина (1,0 экв.) и изобутиронитрила (4,0 экв.) с помощью каталитора вводили KHMDS (1,2 экв.) в толуоле. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1,5 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили NH₄Cl (водн.), экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество использовали в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=161,1, комнатная температура=0,48 мин.

Стадия 2. К раствору 2-метил-2-(4-метилпиридин-2-ил)пропаннитрила (1,0 экв.) в воде (0,38M) добавляли перманганат калия (6,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 2M HCl до pH 4 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. LC-масс-спектрометрия показала, что сырой желтоватый твердый продукт все еще содержит 15% дикислоты. Сырой продукт

повторно растворяли в EtOAc и промывали подкисленной водой (pH 4). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества. Дикислоты не оставалось. Использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=191,0, комнатная температура=0,53 мин.

Стадия 3. EDC (1,3 экв.) добавляли к раствору 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.), 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (1,2 экв.), HOAt (1,3 экв.) в ДМФ (0,19M). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты последовательно промывали 1M водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида с выходом 97%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=406,2, комнатная температура=1,10 мин.

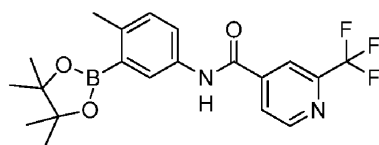
Синтез N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида



Стадия 1. К раствору 3-бром-4-метилбензойной кислоты (1,0 экв.) в ДМФ (1,2M) добавляли EDC (1,0 экв.) и HOBT (1,0 экв.), 3-трифторметиланилин (1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали 0-100% этилацетатом в гептане с получением 3-бром-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 83%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=358/360, комнатная температура=1,1 мин.

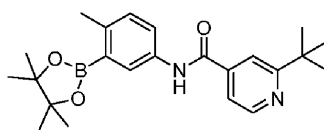
Стадия 2. К 3-бром-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамиду (1,0 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой, добавляли диоксан (0,5M), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3 экв.) и ацетат калия (6 экв.) и через реакционную смесь барбатируют азот в течение 5 мин. К смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) и сосуд герметизировали и нагревали до 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтровальную бумагу промывали дихлорметаном, фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь затем помещали на целит и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане с получением N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=406,2, комнатная температура=1,2 мин.

Синтез N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида



К смеси 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) и 3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,1 экв.) в ДМФ (0,27M) добавляли HOAt (1,3 экв.) и EDC (1,3 экв.). Через 3 ч реакционную смесь разбавляли водой, а затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу последовательно промывали 1M водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором и затем сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида с выходом 91%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=407,1, комнатная температура=1,13 мин.

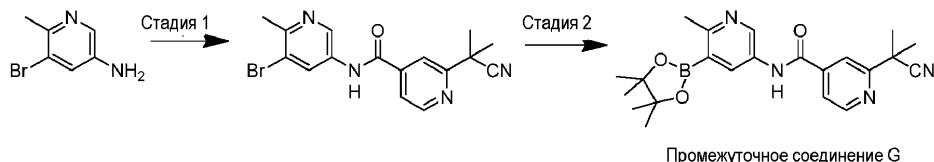
2-(трет-Бутил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамид



Раствор 5-амино-2-метилфенилбороновой кислоты, пинаколинового эфира (1,0 экв.), 2-(трет-

бутил)изоникотиновой кислоты (1,0 экв.)/EDC (1,0 экв.) и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (0,380 г, 1,0 экв.) в ДМФ (0,3М) перемешивали при комнатной температуре в течение 68 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и водой, органический слой выделяли и водный слой экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(трет-бутил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида в виде белого твердого вещества с выходом 91%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=395,1, комнатная температура=0,71 мин.

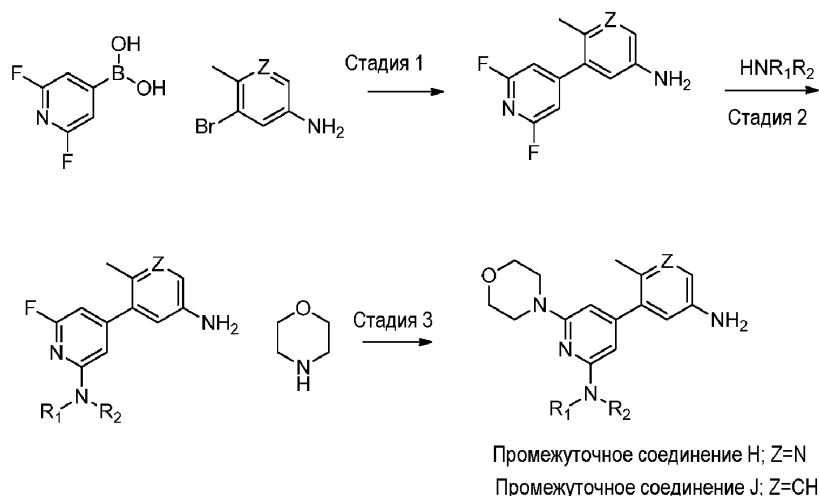
Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирдин-3-ил)изоникотинамида



Стадия 1. EDC (1,3 экв.) добавляли к раствору 5-бром-6-метилпирдин-3-амина (1,05 экв.), 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (1,0 экв.), HOAt (1,3 экв.) в ДМФ (0,17М). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты последовательно промывали 1М водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой очищали при помощи ISCO (50% EtOAc/гептан). Объединенные фракции все еще содержали 17% 5-бром-6-метилпирдин-3-амина. Добавляли 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновую кислоту (0,3 экв.), EDC (0,3 экв.), HOAt (0,3 экв.) в ДМФ (0,17М). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты последовательно промывали 1М водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(5-бром-6-метилпирдин-3-ил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамида с выходом 71% за три стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=359,0, комнатная температура=0,73 мин.

Стадия 2. К раствору N-(5-бром-6-метилпирдин-3-ил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамида (1,0 экв.) в диоксане (0,18М) добавляли ацетат калия (5,0 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.). Раствор дегазировали азотом и добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc, промывали H_2O , насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток затем титровали в гексане. Фильтровали и твердый продукт собирали с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирдин-3-ил)изоникотинамида с выходом 82%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=325,1, комнатная температура=0,49 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $<cdcl_3>$) δ м.д. 1,27 (с, 6H), 1,32-1,40 (м, 12H), 1,82 (с, 6H), 2,75 (с, 3H), 7,69 (д, J=3,91 Гц, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,79 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,89 (ушир.с, 1H).

Синтез аминзамещенных 4-пиридинилфенил-3-пиридинил аминов в качестве промежуточных соединений



Синтез 2-((5-амино-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-2'-ил)амино)этанола.

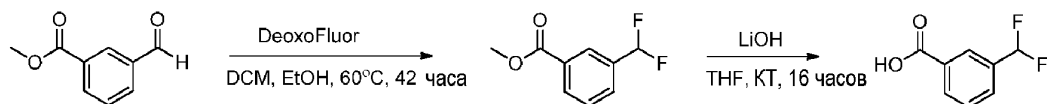
Стадия 1. К 0,3М раствору 5-бром-6-метилпирдин-3-амина (1,00 экв.) в DME добавляли (2,6-дифторпирдин-4-ил)бороновую кислоту (1,30 экв.), аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,05 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч на масляной

бане. Охлажденную реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетатом в гептане, 0-100% градиент) с получением 2',6'-дифтор-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-амин (выход 90,0%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 5,31 (с, 2H), 6,84 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 7,94 (д, $J=2,74$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$) = 222,1, комнатная температура=0,41 мин.

Стадия 2. К 0,35M суспензии 2',6'-дифтор-2-метил-[3,4'-бипиридина]-5-амин (1,00 экв.) и карбоната калия (1,20 экв.) в DMSO по каплям добавляли 2-аминоэтанол (5,10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 35°C в течение 18 ч на масляной бане. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Водный слой дополнительно промывали EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-((5-амино-6'-фтор-2-метил-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)амино)этанола (95%). Дополнительную очистку не проводили. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=263,0, комнатная температура=0,38 мин.

Стадия 3. К 0,5M суспензии 2-((5-амино-6'-фтор-2-метил-[3,4'-бипиридина]-2'-ил)амино)этанола (1,00 экв.) и карбоната калия (1,20 экв.) в DMSO добавляли морфолин (5 экв.). Реакционную смесь облучали при 150°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH в DCM 0-15% градиент) с получением 2-((5-амино-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)амино)этанола (выход 58,0%) в виде желто-коричневого твердого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,22 (с, 3H), 3,26-3,30 (м, 2H), 3,37 (т, $J=4,50$ Гц, 4H), 3,52 (кв., $J=6,00$ Гц, 2H), 3,64-3,69 (м, 4H), 4,63 (т, $J=5,48$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 5,72-5,80 (м, 2H), 6,24 (т, $J=5,48$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=2,74$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=330,1, комнатная температура=0,32 мин.

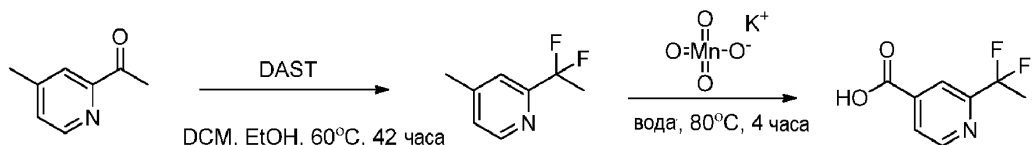
Синтез 3-(диформетил)бензойной кислоты



Стадия 1. В сосуд для работы при повышенном давлении, наполненный раствором метил 3-формилбензоата (1 экв.) в DCM/EtOH (867:1, 0,40M), добавляли DeoxoFluor (2,0 экв.). Реакционную смесь продували N_2 , сосуд герметизировали и нагревали при 60°C. Через 18 ч перемешивания добавляли дополнительное количество DeoxoFluor (2,0 экв.) и оставляли перемешиваться в течение 42 ч. Реакционную смесь затем подвергали TLC (25% EtOAc в гептане). Реакционную смесь разделяли между насыщенным солевым раствором и EtOAc. Водный слой затем промывали EtOAc (3×) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-25%. Выделяли метил 3-(диформетил)бензоат в виде желтого масла с выходом 62%. ^1H ЯМР (400 МГц, cdcl_3) δ м.д. 3,94 (с, 3H), 6,53-6,84 (м, 1H), 7,54 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H).

Стадия 2. К раствору метил 3-(диформетил)бензоата (1 экв.) в THF (0,25M) добавляли 1M LiOH (2,5 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. После первого добавления LiOH прозрачный раствор становился жжено-оранжевым, а через 2 ч раствор был светло-желтым. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Летучие соединения удаляли в вакууме и водную фазу подкисляли до $\sim\text{pH}$ 3. Образовывался белый осадок, его фильтровали и сушили. Выделяли 3-(диформетил)бензойную кислоту с выходом 78%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=245,1, комнатная температура=0,73). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 6,97-7,30 (м, 1H), 7,63-7,71 (м, 1H), 7,83 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,06-8,16 (м, 1H).

Синтез 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты

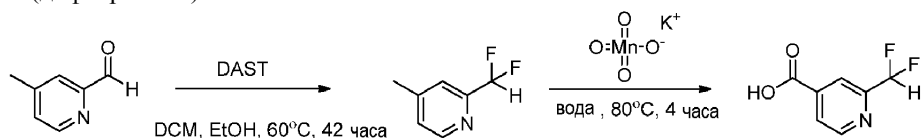


Стадия 1. В сосуд для работы при повышенном давлении, наполненный раствором 1-(4-метилпиридин-2-ил)этанона (1,0 экв.) и EtOH (0,1 экв.) в DCM (2,0M), добавляли DAST (2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 30°C и нагревали в течение 48 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта (MH^+ -157,9, комнатная температура 0,54). Реакционную смесь разбавляли DCM и га-

сили NaHCO_3 , медленно при 0°C . Фазы разделяли и водный слой промывали DCM (2×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%. Выделяли 2-(1,1-дифторэтил)-4-метилпиридина с выходом 27%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=157,9$, комнатная температура=0,54.

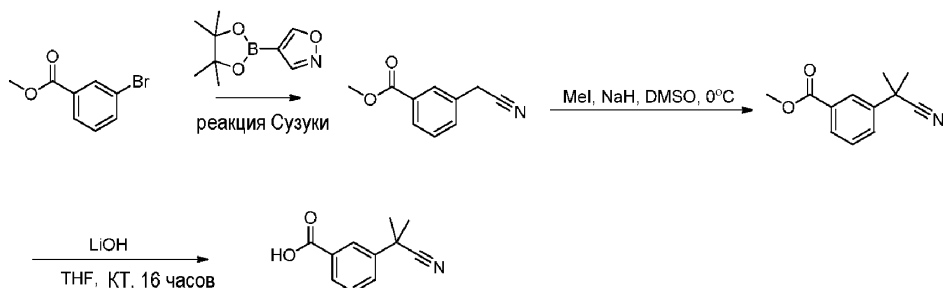
Стадия 2. К раствору 2-(1,1-дифторэтил)-4-метилпиридина (1 экв.) в воде (2,0М) добавляли KMnO_4 (3,0 экв.) и нагревали до 80°C в течение 4 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта (MH^+ -188,0, комнатная температур - 0,52 мин). Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью 1М HCl . Белый осадок фильтровали и сушили. Выделяли 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновую кислоту с выходом 12%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=188,0$, комнатная температура=0,52). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,01 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 8,00 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,80 (д, $J=5,09$ Гц, 1H).

Синтез 2-(диформетил)изоникотиновой кислоты



Проводили такую же процедуру, как процедура получения 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты. Выделяли 2-(диформетил)изоникотиновую кислоту с выходом 23%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=174,0$, комнатная температура=0,48).

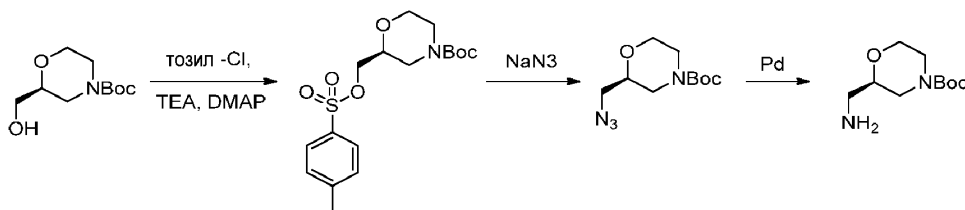
Синтез 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойной кислоты



Стадия 1. В сосуд с магнитной мешалкой добавляли метил 3-бромбензоат (1,0 экв.), 4-изоксазолбороновую кислоту (1,2 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.), 1М KF (2,0) и DMSO (0,10М). Реакционную смесь дегазировали барбатинованием азота и сосуд закрывали крышкой и нагревали при 130°C в течение 18 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта (MH^+ -176, комнатная температура - 0,62 мин). Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%. Выделяли метил 3-(2-цианопропан-2-ил)бензоат с выходом 69%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=176,1$, комнатная температура=0,62). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,92 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,62 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H).

Стадия 2. К раствору метил 3-(2-цианометил)бензоата (1,0 экв.) в DMSO (0,50М) медленно добавляли NaH (3 экв.) при 0°C и оставляли перемешиваться в течение 20 мин. К смеси добавляли MeI (3,0 экв.) и оставляли перемешиваться 18 ч при комнатной температуре. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта (MH^+ -204, комнатная температура - 0,78 мин). При охлаждении на льду реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-50%. Выделяли метил 3-(2-цианопропан-2-ил)бензоат с выходом 63%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=204,1$, комнатная температура=0,78).

Стадия 3. К раствору метил 3-(2-цианопропан-2-ил)бензоата (1 экв.) в THF (0,10М) добавляли 1М LiOH (2,5 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта (MH^+ -190, комнатная температура - 0,60 мин). Летучие соединения удаляли в вакууме и водную фазу подкисляли до $\sim\text{pH}$ 3 с помощью 1М HCl . Образовывался белый осадок, его фильтровали и сушили. Выделяли 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойную кислоту с выходом 63%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=190,1$, комнатная температура=0,60. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,76 (с, 6H), 7,54 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,74-7,80 (м, 1H), 8,00 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,16-8,21 (м, 1H).

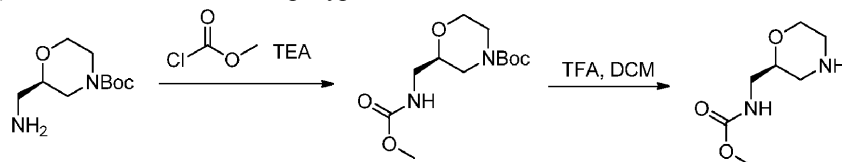


Синтез (R)-трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата.

Стадия 1. Раствор (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (1,0 экв.), тозил хлорида (1,10 экв.), триэтиламина (1,40 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,1 экв.) в дихлорметане (0,1M) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и водный слой разделяли и последовательно промывали NaOH (1M), водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил 2-((тозилокси)метил)морфолин-4-карбоксилата в виде бледно-желтого масла с выходом 99%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=390,2, комнатная температура=0,84 мин.

Стадия 2. К раствору (S)-трет-бутил 2-((тозилокси)метил)морфолин-4-карбоксилата (1,0 экв.) в ДМФ (0,1M) при комнатной температуре добавляли азид натрия (2,00). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и диэтиловым эфиром. Органический слой разделяли затем промывали водой, а затем насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия. Органический слой затем концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил 2-(азидометил)морфолин-4-карбоксилата в виде белого твердого масла с выходом 83%.

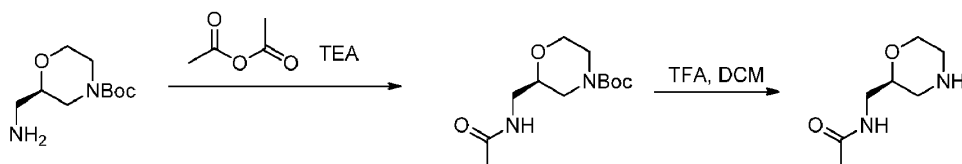
Стадия 3. Раствор (S)-трет-бутил 2-(азидометил)морфолин-4-карбоксилатов (1,0 экв.) в этаноле (0,1M) дегазировали и снова наполняли аргоном (×3). К раствору затем добавляли Pd/C (0,20 экв.) и смесь дегазировали и снова наполняли водородом (×3). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре при положительном давлении атмосферного водорода (баллонный) в течение 24 ч. Газообразный водород откачивали и реакционную смесь наполняли аргоном. Реакционную смесь затем фильтровали через пад из целита, а затем концентрировали в вакууме с получением (R)-трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества с выходом 91%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=217,1, комнатная температура=0,43 мин.



Синтез (S)-метил(морфолин-2-илметил)карбамата.

Стадия 1. К раствору (R)-трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата (1,0 экв.) и триэтиламина (3,0 экв.) в дихлорметане (0,1M) добавляли метилхлорформиат (1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. После концентрирования остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой, а затем насыщенным соевым раствором. После сушки над сульфатом натрия раствор концентрировали в вакууме с получением сырого (R)-трет-бутил 2-(((метоксикарбонил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=175,1 (-Boc), комнатная температура=0,63 мин.

Стадия 2. К 4:1 раствору дихлорметана и TFA (0,1M) добавляли (R)-трет-бутил 2-(((метоксикарбонил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилат. Через 1 ч раствор концентрировали в вакууме с получением сырого (S)-метил(морфолин-2-илметил)карбамата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=175,0, комнатная температура=0,11 мин.

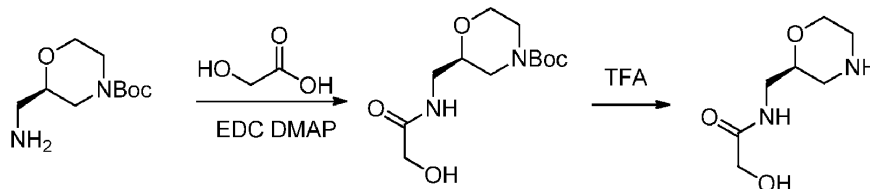


Синтез (S)-N-(морфолин-2-илметил)ацетамида.

Стадия 1. К раствору (R)-трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата (1,0 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в дихлорметане (0,1M) добавляли уксусный ангидрид (1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. После концентрирования остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой, а затем насыщенным соевым раствором.

После сушки над сульфатом натрия раствор концентрировали в вакууме с получением сырого (R)-трет-бутил 2-(ацетамидометил)морфолин-4-карбоксилата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=159,1 (-Boc), комнатная температура=0,53 мин.

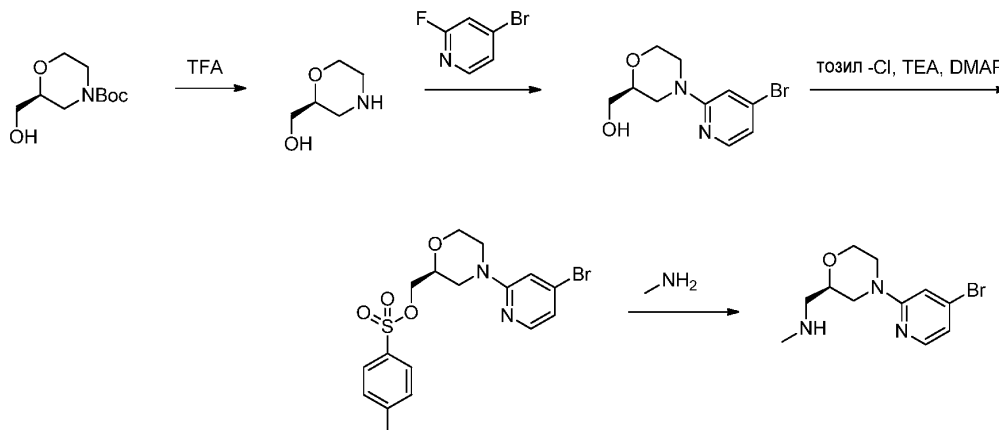
Стадия 2. К 4:1 раствору дихлорметана и TFA (0,1M) добавляли (R)-трет-бутил 2-(ацетамидометил)морфолин-4-карбоксилат. Через 1 ч раствор концентрировали в вакууме с получением сырого (S)-N-(морфолин-2-илметил)ацетамида, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=159,0, комнатная температура=0,11 мин.



Синтез (S)-2-гидрокси-N-(морфолин-2-илметил)ацетамида.

Стадия 1. Смесь (R)-трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата (1,0 экв.), 2-гидроксиуксусной кислоты (1,80 экв.), гидрохлорида N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (2,0 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,20 экв.) перемешивали в DCM (0,1M) при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой и промывали (3×) водой. Объединенные водный фракции затем опять экстрагировали хлороформом (4×), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное масло пропускали через пад из геля SiO₂, используя 5-50% MeOH/DCM и концентрировали с получением (R)-трет-бутил 2-((2-гидроксиацетамидо)метил)морфолин-4-карбоксилата в виде масла. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=175,1 (-Boc), комнатная температура=0,55 мин.

Стадия 2. (R)-трет-бутил 2-((2-гидроксиацетамидо)метил)морфолин-4-карбоксилат (1,0 экв.) растворяли в DCM:TFA (4:1, 0,5M) и перемешивали при комнатной температуре. Через час раствор концентрировали с получением (S)-2-гидрокси-N-(морфолин-2-илметил)ацетамида. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=175,1, комнатная температура=0,12 мин.



(R)-1-(4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолин-2-ил)-N-метилметанамин.

Стадия 1. К 4:1 раствору дихлорметана и TFA (0,1M) добавляли (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат. Через час раствор концентрировали в вакууме с получением сырого (S)-морфолин-2-илметанола, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=60,0, комнатная температура=0,11 мин.

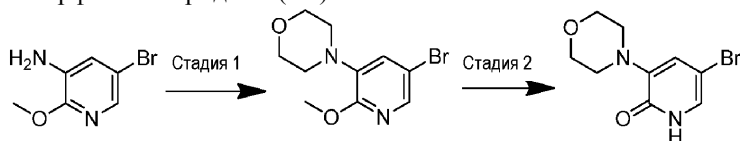
Стадия 2. Ссылка на стандарт.

Стадия 3. Раствор (S)-(4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метанола (1,0 экв.), тозил хлорида (1,0 экв.), триэтиламина (1,40 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,1 экв.) в дихлорметане (0,1M) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и водный слой отделяли и последовательно промывали NaOH (1M), водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали в вакууме с получением (S)-(4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната с выходом 56%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=427,1/429,0, комнатная температура=0,77 мин.

Стадия 4. К 2M раствору метиламина в метаноле добавляли (S)-(4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат (1,0 экв.). Этот раствор нагревали в микроволновой печи при 80°C. Через 1 ч раствор концентрировали в вакууме и добавляли воду. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком и центрифугировали. Водорастворимую часть отделяли от твердых продуктов. Получен-

ный водный раствор (R)-1-(4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолин-2-ил)-N-метилметанамина использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=286,0/288,0, комнатная температура=0,34 мин.

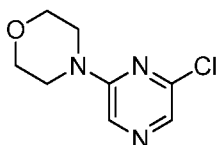
Синтез 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она



Стадия 1. К раствору 5-бром-2-метоксипиридин-3-амина (1,0 экв.) в ДМФ добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,2 экв.), а затем DIEA (3,0 экв.). Раствор нагревали при 120°C в течение 24 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-25% градиент. Выделяли 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)морфолин в виде желтого твердого продукта с выходом 69%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273,0/274,9, комнатная температура=0,82 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl₃>) δ м.д. 2,90-3,18 (м, 4H), 3,76-3,91 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 7,14 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,96 Гц, 1H).

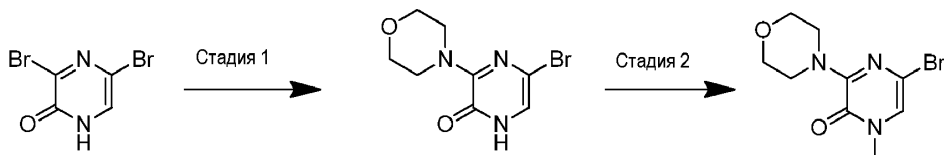
Стадия 2. К раствору 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,3M) добавляли концентрированную HCl (5 экв.) и раствор нагревали до 100°C в течение 1 ч. При охлаждении до комнатной температуры раствор концентрировали досуха в вакууме, затем растворяли в воде и нейтрализовали твердым бикарбонатом натрия. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она в виде бежевого твердого вещества с выходом 93%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=258,9/260,9, комнатная температура=0,48 мин.

Синтез 4-(6-хлорпиразин-2-ил)морфолина



К раствору 2,6-дихлорпиразина (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,3M) добавляли морфолин (3,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Полученный осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырое вещество разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(6-хлорпиразин-2-ил)морфолина с выходом 75%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=200,0, комнатная температура=0,61 мин.

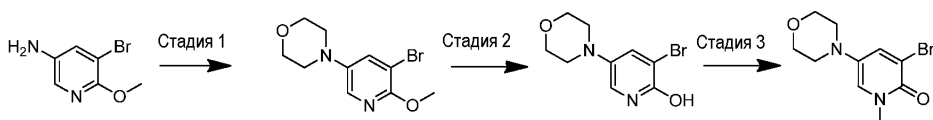
Синтез 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она



Стадия 1. Раствор 3,5-дибромпиразин-2(1H)-она (1,0 экв.) в морфолине (5 экв.) нагревали до 100°C в течение 24 ч. Охлаждали до комнатной температуры и осадок отфильтровывали. Фильтрат разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и гептаном (0-50%). Чистые фракции концентрировали с получением 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества с выходом 43%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=259,9, комнатная температура=0,41 мин.

Стадия 2. К раствору 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) в ДМФ (0,1M) добавляли карбонат калия (2,0 экв.) и йодметан (1,0 экв.) при 0°C и раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Выделяли 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она с выходом 91%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=274/276, комнатная температура=0,60 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl₃>) δ м.д. 3,42 (с, 3H), 3,66-3,83 (м, 4H), 3,85-4,00 (м, 4H), 6,77 (с, 1H).

Синтез 3-бром-1-метил-5-морфолинопиридин-2(1H)-она

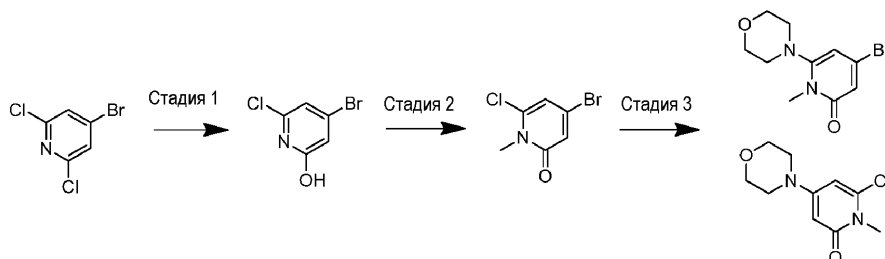


Стадия 1. К раствору 5-бром-6-метоксипиридин-3-амин (1,0 экв.) в ДМФ добавляли DIEA (3,0 экв.) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,0 экв.). Раствор нагревали до 120°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разделяли между водой и этилацетатом, водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом в гептане. Чистые фракции концентрировали с получением 4-(5-бром-6-метоксипиридин-3-ил)морфолина с выходом 53% в виде оранжевого масла. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=273/275, комнатная температура=0,61 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl₃>) δ м.д. 2,93-3,18 (м, 4H), 3,80-4,05 (м, 7H), 7,50 (д, J=2,74 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,74 Гц, 1H).

Стадия 2. Раствор 4-(5-бром-6-метоксипиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в 4M HCl в диоксане (20 экв.) нагревали до 110°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь нейтрализовали водным NaOH до pH ~6, затем экстрагировали этилацетатом трижды. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Выделяли 3-бром-5-морфолинопиридин-2-ол как целевой продукт с выходом 32%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=259,0/261,0, комнатная температура=0,36 мин.

Стадия 3. К раствору 3-бром-5-морфолинопиридин-2-ола (1,0 экв.) в ДМФ (0,1M) добавляли карбонат калия (2,0 экв.) и йодметан (1,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Выделяли 3-бром-1-метил-5-морфолинопиридин-2(1H)-она с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273,0/275,0, комнатная температура=0,41 мин.

Синтез 4-бром-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-он и 6-хлор-1-метил-4-морфолинопиридин-2(1H)-она

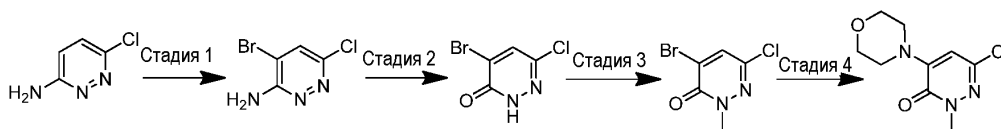


Стадия 1. Раствор 4-бром-2,6-дихлорпиридина (1,0 экв.) в диоксане и водный раствор гидроксида натрия (15% раствор по массе, соотношение 1:1, 0,55M) нагревали в микроволновой печи в течение 30 мин при 150°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали концентрированным HCl (pH~6) и трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество сушили в вакууме с получением 4-бром-6-хлорпиридин-2-ола в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 76%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=207,9/209,9, комнатная температура=0,60 мин.

Стадия 2. К раствору 4-бром-6-хлорпиридин-2-ола (1,0 экв.) в ДМФ (0,16M) добавляли карбонат калия (2,0 экв.) и йодметан (1,2 экв.) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 2 ч, затем разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и гептаном (0-50% этилацетат). Чистые фракции концентрировали с получением 4-бром-6-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она с выходом 38%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=221,9/223,9, комнатная температура=0,64 мин.

Стадия 3: К раствору 4-бром-6-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) в NMP (0,18M) добавляли морфолин (1,1 экв.) и DIEA (1,1 экв.). Раствор перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, затем насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и гептаном (0-100% этилацетат, затем 90% этилацетат и 10% метанол). Выделяли 4-бром-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она с выходом 51% и 6-хлор-1-метил-4-морфолинопиридин-2(1H)-она с выходом 15%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273/274,9, комнатная температура=0,53 мин и ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=229,1/230,9, комнатная температура=0,47 мин соответственно.

Синтез 6-хлор-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-она



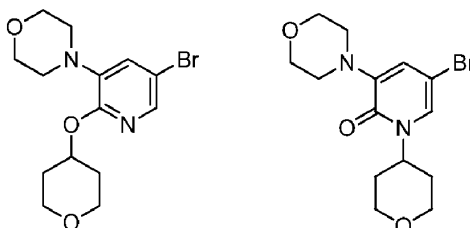
Стадия 1. К раствору 6-хлорпиридазин-3-амин (1,0 экв.) в MeOH (1M) при комнатной температуре добавляли бикарбонат натрия (2,0 экв.) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем по каплям добавляли бром (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. После концентрации в вакууме сырой остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 100% гептаном-80% этилацетат:гептан с получением 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин с выходом 50%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=207,8/209,8, комнатная температура=0,47 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 5,31-5,63 (м, 2H), 7,46-7,61 (м, 1H).

Стадия 2. К охлажденному раствору (0-5°C) NaNO_2 (2,4 экв.) в конц. H_2SO_4 (23 экв.) добавляли 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (1,0 экв.) в уксусной кислоте (0,25M). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду и перемешивали при комнатной температуре еще 4 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Масло дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 100% гептаном-80% этилацетат:гептан с получением 4-бром-6-хлорпиридазин-3(2H)-она в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 83%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=208,9/210,9, комнатная температура=0,42 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,08-8,32 (м, 1H), 13,25-13,71 (м, 1H).

Стадия 3. К раствору 4-бром-6-хлорпиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (1,2 экв.) в ДМФ (0,07M) добавляли по каплям йодметан (1,5 экв.) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляли хлоридом аммония, затем экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Масло дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 100% гептаном-80% этилацетат:гептан с получением 4-бром-6-хлор-2-метилпиридазин-3(2H)-она в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 79%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=222,9/224,9, комнатная температура=0,54 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,77-3,86 (м, 3H), 7,56-7,69 (м, 1H).

Стадия 4. К раствору 4-бром-6-хлор-2-метилпиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.) в ДМФ (0,3M) добавляли DIEA (1,0 экв.) и морфолин (1,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 120°C в течение 5 ч и 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-она в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 97%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=230,0/232,0, комнатная температура=0,63 мин.

Синтез 4-(5-бром-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)морфолина и 5-бром-3-морфолино-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2(1H)-она

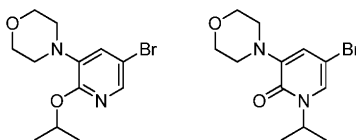


К 0,45M раствору трифенилфосфина (1,50 экв.) в ДМФ добавляли DIAD (1,50 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-ол (2,00 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с силикагелем. Вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гептан и этилацетат с градиентом 0-100%) с получением как О-алкилированного изомера (выход 88%), так и N-алкилированного изомера (выход 11%).

4-(5-Бром-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)морфолин: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,82 (тд, J=8,51, 4,30 Гц, 2H), 2,09 (дт, J=8,99, 4,33 Гц, 2H), 3,02-3,17 (м, 4H), 3,56-3,73 (м, 2H), 3,77-3,89 (м, 4H), 3,90-4,03 (м, 2H), 5,29 (дт, J=8,01, 3,99 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,20 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=343,0/345,0, комнатная температура=0,92 мин.

5-Бром-3-морфолино-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,26 (с, 2H), 1,72-1,96 (м, 4H), 3,08-3,24 (м, 4H), 3,47-3,67 (м, 2H), 3,79-3,95 (м, 4H), 4,04-4,19 (м, 2H), 5,14 (с, 1H), 6,64 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,40 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=342,9/344,9, комнатная температура=0,63 мин.

Синтез 4-(5-бром-2-изопропоксипиридин-3-ил)морфолина и 5-бром-1-изопропил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она

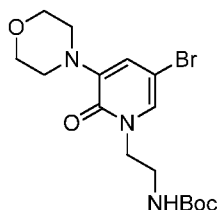


0,3М Раствор 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в ДМФ обрабатывали гидридом натрия (1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Добавляли 2-бромпропан (1,20 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гептан с 2-этилацетатом с градиентом 0-100%) с получением как О-алкилированного изомера (выход 56%), так и N-алкилированного изомера (выход 26%).

4-(5-Бром-2-изопропоксипиридин-3-ил)морфолин: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,39 (д, $J=6,16$ Гц, 6H), 3,04-3,15 (м, 4H), 3,82-3,93 (м, 4H), 5,24-5,44 (м, 1H), 7,12 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=2,15$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=301,0/303,0, комнатная температура=0,99 мин.

5-Бром-1-изопропил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,30-1,40 (м, 6H), 3,12-3,21 (м, 4H), 3,82-3,93 (м, 4H), 5,19-5,33 (м, 1H), 6,62 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=301,0/303,0, комнатная температура=0,70 мин.

Синтез трет-бутил (2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)карбамата

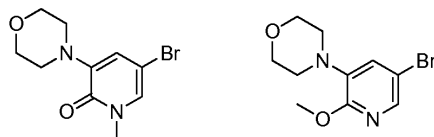


0,3М Раствор 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в ДМФ обрабатывали гидридом натрия (1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Добавляли трет-бутил (2-бромэтил)карбамат (1,20 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)карбамата. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=402,1/404,1, комнатная температура=0,78 мин.

Способ 1.

К раствору исходного пиридона или пиазинона (1,0 экв.) в ДМФ (0,1-0,2М) добавляли электрофил (1,0-1,5 экв.), а затем карбонат калия или карбонат цезия (1,0-2,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре (или альтернативно нагревали вплоть до 80°C) в течение 2-24 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество представляло собой смесь продуктов N-алкила и О-алкила. Вещество могло быть использовано в следующей стадии без дополнительной очистки в виде смеси изомеров или могло быть очищено посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане.

Синтез 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она и 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина

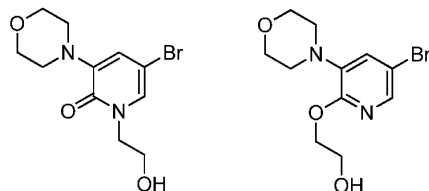


К раствору 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) в ДМФ (0,2М) добавляли карбонат калия (2,0 экв.), а затем йодметан (1,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество представляло собой смесь N-метилированного и О-метилированного продуктов (90:10). Вещество могло быть использовано в следующей стадии без дополнительной очистки в виде смеси изомеров или могло быть очищено посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гепта-

не с получением 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она с выходом 71% ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273/275, комнатная температура=0,55 мин и 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина с выходом 10%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273/275, комнатная температура=0,82 мин.

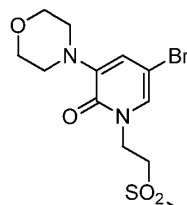
Промежуточные соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она и 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина (способ 1), используя подходящие исходные вещества.

Синтез 5-бром-1-(2-гидроксиэтил)-3-морфолинопиридин-2(1H)-она и 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)этанола



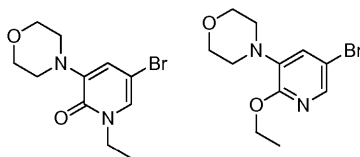
Следовали способу 1, используя 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), 2-йодэтанол (1,0 экв.) и карбонат калия (2,0 экв.) при комнатной температуре с получением 5-бром-1-(2-гидроксиэтил)-3-морфолинопиридин-2(1H)-она и 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)этанола в виде смеси двух изомеров (отношение ~5:1). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=303/305, комнатная температура=0,47 мин и 0,62 мин.

Синтез 5-бром-1-(2-(метилсульфонил)этил)-3-морфолинопиридин-2(1H)-она



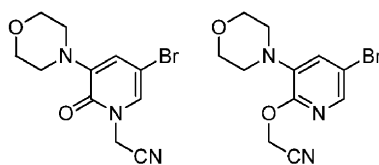
Следовали способу 1, используя 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), (метилсульфонил)этен (1,2 экв.) и карбонат цезия (1,2 экв.) при комнатной температуре с получением 5-бром-1-(2-(метилсульфонил)этил)-3-морфолинопиридин-2(1H)-она с выходом 98%. ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl3>) δ м.д. 2,92 (с, 3H), 3,09-3,23 (м, 4H) 3,53 (т, J=6,65 Гц, 2H), 3,78-3,96 (м, 4H), 4,32 (т, J=6,65 Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 7,23 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=365,1/366,9, комнатная температура=0,57 мин.

Синтез 5-бром-1-этил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она и 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолина



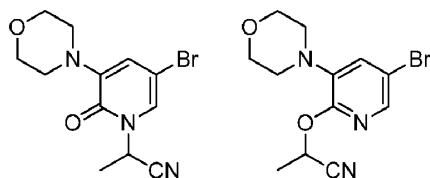
Следовали способу 1, используя 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), йодэтан (1,0 экв.) и карбонат цезия (1,0 экв.) при 50°C с получением смеси 5-бром-1-этил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она и 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолина с приблизительным соотношением 2:1. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=286,9/288,9, комнатная температура=0,62 мин и 0,88 мин.

Синтез 2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетонитрила и 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)ацетонитрила



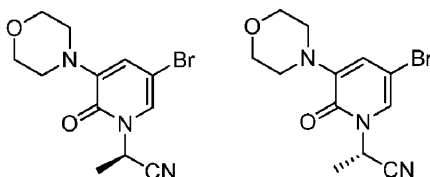
Следовали способу 1, используя 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), 2-бромацетонитрил (1,2 экв.) и карбонат калия (1,0 экв.) при 80°C и изомеры очищали посредством колонной хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат и гептан). Выделяли 2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетонитрил с выходом 61%; ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=298/299,8, комнатная температура=0,60 мин; и 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)ацетонитрил с выходом 12%; ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=298/299,8, комнатная температура=0,82 мин.

Синтез 2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаннитрила и 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)пропаннитрила



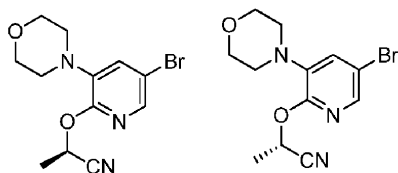
Следовали способу 1, используя 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), 2-бромпропаннитрил (1,2 экв.) и карбонат калия (1,0 экв.) при 80°C и изомеры очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат и гептан). Выделяли 2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаннитрил с выходом 50%; ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=312/314, комнатная температура=0,63 мин; и 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)пропаннитрил с выходом 39%; ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=312/314, комнатная температура=0,84 мин.

Синтез (R)-2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаннитрила и (S)-2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаннитрила



2-(5-Бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаннитрил дополнительно очищали посредством хиральной ВЭЖХ (SFC, метанол, AD-колонка) с получением: пик 1 (комн.темп.=1,13 мин, 99% ee) и пик 2 (комн.темп.=1,74 мин, 95% ee).

Синтез (R)-2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)пропаннитрила и (S)-2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)пропаннитрила

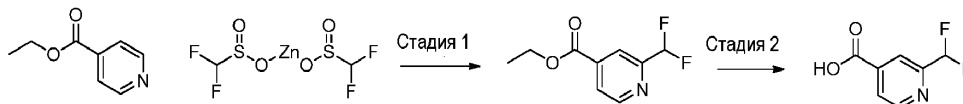


2-((5-Бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)пропаннитрил дополнительно очищали посредством хиральной ВЭЖХ (гептан/этанол 95:5, колонка AD-H) с получением: пик 1 (комн.темп.=4,808 мин, 99% ee) и пик 2 (комн.темп.=7,274 мин, 99% ee).

Способ 2. К раствору арилгалогенида (1,0 экв.) и боронового эфира (промежуточное соединение A-G, 1,0-1,2 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,1M) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,1-0,5 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 10-20 мин в микроволновой печи. Раствор разделяли между этилацетатом и водой, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия или сульфата магния, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. После лиофилизации получали TFA соль продукта.

Соединения формулы (I) получали в соответствии со схемами синтеза, показанными выше, используя промежуточные соединения, изображенные выше, и подобным образом получали аналоги. Другие соединения по изобретению могут быть получены такими же способами на основании примеров, описанных в настоящем документе, и известных исходных веществ в комбинации с известными в данной области способами.

Синтез 2-(диформетил)изоникотиновой кислоты

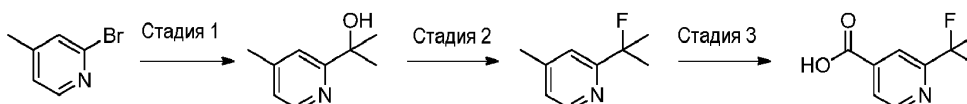


Стадия 1. Раствор этил изоникотината (1,0 экв.) и бис(((диформетил)сульфинил)окси)цинка (2,7 экв.) в DCM/вода (1:0,4) охлаждали до 0°C, а затем к нему медленно добавляли трет-бутилгидропероксид (6M в декане) (5 экв.) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. TLC (4:1 EtOAc в гептане) указывала на полный расход SM. Реакционную смесь разделяли между DCM и NaHCO₃(нас.). Органическую фазу разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт помещали на силикагель и очищали посредством ISCO (0-30% EtOAc в гептане). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 2-

(дифторметил)изоникотината с выходом 95% в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 4,46 (кв., $J=7,30$ Гц, 2H), 6,70 (т, $J=55,60$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H).

Стадия 2. К раствору 2-(дифторметил)изоникотината (1 экв.) в THF (0,25M) добавляли 2M LiOH (2,5 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. После первоначального добавления LiOH раствор из прозрачного становился жжено-оранжевым. Через 2 ч перемешивания раствор приобретал светло-желтый цвет. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Летучие соединения удаляли в вакууме и водную фазу подкисляли до $\sim\text{pH}$ 3. Образовывался белый осадок, и его фильтровали и сушили. Некоторые продукты оставались в водном слое и их экстрагировали BuOH (2 $\times$). Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и сушили под высоким вакуумом в течение 2 суток с получением 2-(дифторметил)изоникотиновой кислоты в 99% в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 7,05 (т, $J=54,00$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,82 (д, $J=4,70$ Гц, 1H).

Синтез 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновой кислоты

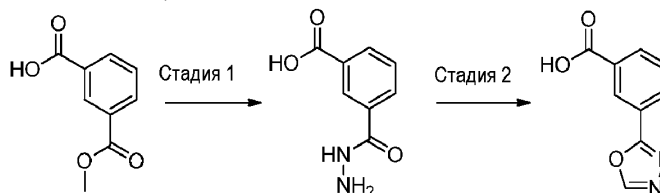


Стадия 1. К раствору 2-бром-4-метилпиридина (1,0 экв.) в толуоле (0,3M) при -78°C медленно добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,15 экв.) и смесь оставляли перемешиваться в течение 45 мин. Затем добавляли ацетон (3 экв.), и реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-50%. Выделяли 2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ол в виде бледно-желтого масла с выходом 72%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=151,9, комнатная температура=0,28 мин.

Стадия 2. К раствору 2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ола (1,0 экв.) в DCM (0,2M) при -78°C добавляли DAST (1,4 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C течение 30 мин, а затем медленно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дважды DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя пентаном и диэтиловым эфиром с градиентом 0-20%. Выделяли 2-(2-фторпропан-2-ил)-4-метилпиридин в виде бледно-желтого масла с выходом 61%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=153,9, комнатная температура=0,32 мин.

Стадия 3. К раствору 2-(2-фторпропан-2-ил)-4-метилпиридина (1,0 экв.) в воде (0,2M) добавляли KMnO_4 (3,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 ч. Добавляли еще KMnO_4 (1,5 экв.) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение дополнительных 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли до pH 3 1M HCl, а затем трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Выделяли 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновую кислоту в виде белого твердого вещества с выходом 43%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=184,0, комнатная температура=0,45. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 1,65 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 7,76 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H).

Синтез 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензойной кислоты

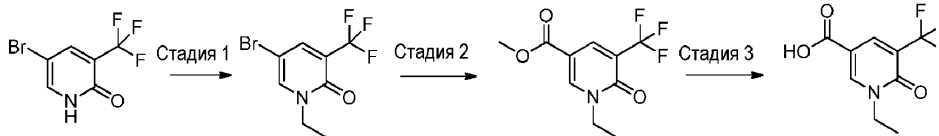


Стадия 1. Монометил изофталат (1,0 экв.) и гидразин гидрат (4 экв.) объединяли в MeOH (1,0M) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли еще гидразин гидрат (4 экв.) и реакционную смесь продолжали кипятить с обратным холодильником еще 3 ч. Смесь охлаждали и концентрировали, что давало 3-(гидразинкарбонил)бензойную кислоту, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=181,0, комнатная температура=0,27 мин.

Стадия 2. Смесь 3-(гидразинкарбонил)бензойной кислоты (1,0 экв.), триэтил ортоформиата (12 экв.) и $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,1 экв.) нагревали при 60°C в течение ночи, а затем дополнительно нагревали до 120°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на воду. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением 3-(1,3,4-оксадиазол-2-

ил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества с выходом 61%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=191,0, комнатная температура=0,44 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 7,74 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 13,39 (ушир.с, 1H).

Синтез 1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

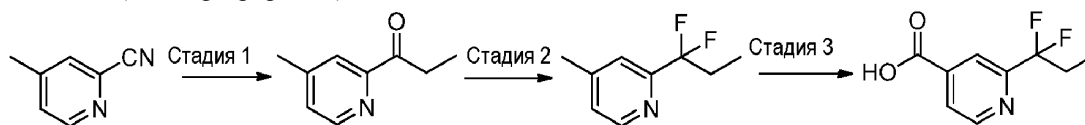


Стадия 1. В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и продувную азотом, добавляли 5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ол (1,0 экв.), карбонат калия (2,0 экв.) и ДМФ (0,2М). Смесь перемешивали при комнатной температуре и с помощью шприца добавляли йодэтан (1,2 экв.). Смесь нагревали до 30°C в течение 4 ч, после чего ЖХ-МС указывала на полное превращение. Реакционную смесь обрабатывали, разделяя между водой и этилацетатом, водную фазу экстрагировали еще 3 раза этилацетатом, органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-1-этил-3-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (83%). ^1H ЯМР (400 МГц, cdcl_3) δ м.д. 1,32-1,50 (м, 3H), 4,04 (кв., $J=7,17$ Гц, 2H), 7,63 (ушир.с, 1H), 7,78 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=269,1/271,1, комнатная температура=0,72 мин.

Стадия 2. В 2,0 мл-вую пробирку для микроволновой печи добавляли 5-бром-1-этил-3-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.), $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1,0 экв.), метанол (10,0 экв.) и THF (0,4 М). Смесь закрывали крышкой и перемешивали, при этом добавляли DBU (3,0 экв.), происходило шипение, и пробирку проветривали и затем нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 20 мин, после чего ЖХ-МС указывала на полное превращение в продукт (M+H=250). Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали посредством ISCO с получением метил 1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (выход 52%). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=250,0, комнатная температура=0,69 мин.

Стадия 3. К раствору метил 1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,25 М) добавляли гидроксид лития (1,0 М, 3,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. После первоначального добавления LiOH раствор из прозрачного становился жжено-оранжевым. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего ЖХ-МС указывала на превращение в M+H=236. Летучие соединения удаляли в вакууме и водную фазу подкисляли до $\sim\text{pH}$ 3. Образовывался светло-коричневый осадок и его фильтровали и сушили. Значительно количество продукта оставалось в водном слое, поэтому его экстрагировали $3\times$ EtOAc, сушили, фильтровали и концентрировали. Твердые продукты объединяли с получением 1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (выход 97%). ^{13}C ЯМР (400 МГц, cdcl_3) δ м.д. 166,2, 160,1, 148,3, 140,0, 125,5, 122,8, 110,6, 47,4, 14,7. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=236,0, комнатная температура=0,53 мин.

Синтез 2-(1,1-дифторпропил)изоникотиновой кислоты



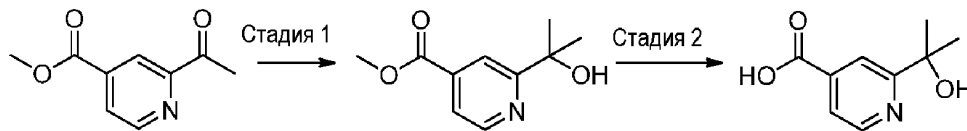
Стадия 1. К колбе, высушенной в пламени, и наполненной 2-циано-4-метилпиридином (1,0 экв.) в THF (0,5 М) при -78°C добавляли 3М этилмагнийбромид в диэтиловом эфире (1,2 экв.) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин, а затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли водным раствором лимонной кислоты, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением 1-(4-метилпиридинил-2-ил)пропан-1-она с выходом 78%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=150,1, комнатная температура=0,35 мин.

Стадия 2. К 1-(4-метилпиридинил-2-ил)пропан-1-ону (1 экв.) в DCM (0,46 М) добавляли DAST (3 экв.) и этанол (0,8 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 5 ч добавляли еще одну порцию этанола (0,8 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия и отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением 2-(1,1-дифторпропил)-4-метилпиридина с выходом 70%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=172,1, комнатная температура=0,68 мин.

Стадия 3. К 2-(1,1-дифторпропил)-4-метилпиридину (1 экв.) в воде (0,36 М) добавляли перманганат калия (3 экв.) и смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли еще порцию

перманганата калия (1,5 экв.) и через 1 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли бн. HCl и продукт экстрагировали этилацетатом, отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(1,1-дифторпропил)изоникотиновой кислоты с выходом 23%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=202,1, комнатная температура=0,64 мин.

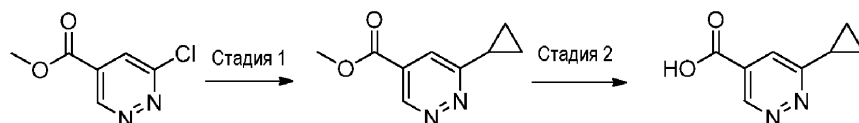
Синтез 2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотиновой кислоты



Стадия 1. К раствору метил-2-ацетилизоникотината (1,0 экв.) в THF (0,089M) при -78°C по каплям добавляли 3M раствор метил магнийбромид в диэтиловом эфире (6 экв.) в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водой при этой температуре и доводили до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением метил 2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотината с выходом 38%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=196 комнатная температура=0,3 мин.

Стадия 2. К метил 2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинату (1,0 экв.) в THF (0,3M) добавляли 2M гидроксид лития (2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и к ней добавляли 6M HCl (2 экв.) (pH 4), а затем экстрагировали смесью 3:1 хлороформ:IPA, отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотиновой кислоты с выходом 91%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=182, комнатная температура=0,12 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <dms>) δ м.д. 1,40 (д, J=5,09 Гц, 16H), 5,08-5,23 (м, 1H), 7,15-7,29 (м, 1H), 7,67-7,78 (м, 1H), 8,28-8,43 (м, 1H).

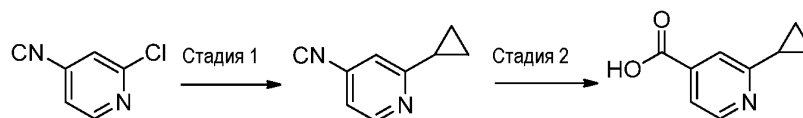
Синтез 6-циклопропилпиридазин-4-карбоновой кислоты



Стадия 1. В сухую круглодонную колбу добавляли раствор ZnCl₂ (0,5M в THF) (1,50 экв.), а затем циклопропилмагний бромид (0,5M в THF) (1,50 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли метил 6-хлорпиридазин-4-карбоксилат (1,0 экв.), PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 экв.) и цинковый порошок (0,15 экв.). Полученную смесь затем нагревали до 55°C в течение ночи. ЖХ-МС указывала на 90% превращение и реакционную смесь охлаждали, гасили H₂O, фильтровали через целит, экстрагировали EtOAc (3×), сушили, концентрировали и очищали на картридже ISCO SiO₂, используя 0-100% EtOAc/гептан с получением метил 6-циклопропилпиридазин-4-карбоксилата (выход 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl>) δ м.д. 1,12-1,34 (м, 4H), 2,11-2,36 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 7,73 (д, J=1,96 Гц, 1H), 9,43 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=178,9, комнатная температура=0,46 мин.

Стадия 2. К раствору метил 6-циклопропилпиридазин-4-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,25M) добавляли гидроксид лития (1,0M, 3,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего ЖХ-МС указывала на превращение в M+H=165. Летучие соединения (THF) удаляли в вакууме и водную фазу подкисляли до ~pH 3-4 с помощью HCl. Реакционную смесь разбавляли H₂O и насыщенным соевым раствором, экстрагировали EtOAc (3×), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-циклопропилпиридазин-4-карбоновой кислоты (выход 83%). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=164,8, комнатная температура=0,27 мин.

Синтез 2-циклопропилизоникотиновой кислоты

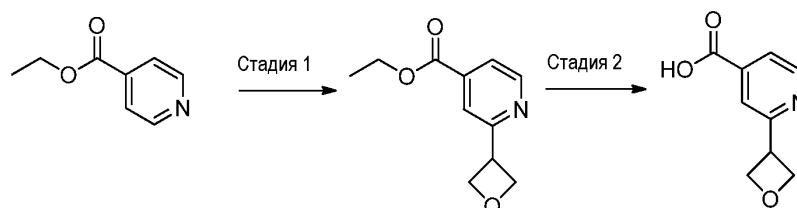


Стадия 1. В высушенную в печи круглодонную колбу добавляли раствор хлорида цинка (0,5M в THF, 1,5 экв.), а затем циклопропилмагний бромид (0,5M в THF, 1,5 экв.) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем порциями последовательно добавляли 2-хлоризоникотинитрил (1,0 экв.), dppf (0,12 экв.) и Pd₂(dba)₃ (0,06 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 23 ч. В этот момент времени

LC/масс-спектрометрия указывала на полный расход исходного вещества и образование целевого продукта. Реакционную смесь гасили путем добавления хлорида аммония и разбавляли диэтиловым эфиром. Трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Масло дополнительно очищали хроматографией на испарительной колонке, элюируя 100% гептаном-50% этилацетат:гептан с получением 2-циклопропилизоникотинитрила как целевого продукта в виде желтого масла с выходом 75%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=145,0, комнатная температура=0,53 мин.

Стадия 2. К раствору 2-циклопропилизоникотинитрила (1,0 экв.) в этаноле и воде (2:3, 1,7M) добавляли гидроксид натрия (2,0 экв.). Полученную смесь затем нагревали до 80°C в течение 90 мин. Охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой и 2M HCl до pH 5. Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом трижды. Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-циклопропилизоникотиновой кислоты в виде белого твердого вещества с выходом 99%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=164,0, комнатная температура=0,26 мин.

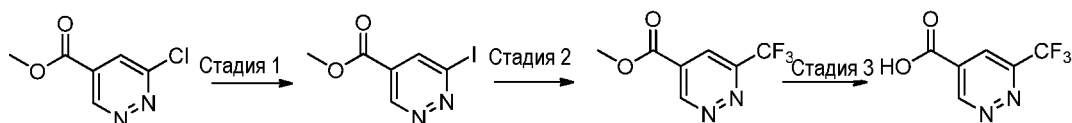
Синтез 2-(оксетан-3-ил)изоникотиновой кислоты



Стадия 1. К раствору этил изоникотината (1,0 экв.) в DMSO (0,1M) добавляли серную кислоту (2,0 экв.), гептагидрат сульфата железа(II) (0,3 экв.), 3-йодоксетан (2,0 экв.). Нагревали до 40°C, а затем добавляли пероксид водорода (30% в воде, 3,0 экв.). Через 2 мин добавляли еще 0,3 экв. гептагидрата сульфата железа(II) и перемешивали в течение 30 мин. Через 30 мин добавляли дополнительное количество пероксида водорода (3,0 экв.) и гептагидрата сульфата железа(II) (0,3 экв.) и перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Через 2 ч LC/масс-спектрометрия указывала на полное превращение к продукту. Гасили путем добавления 1M NaOH и разбавляли диэтиловым эфиром. Экстрагировали еще три раза диэтиловым эфиром, органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Это вещество дополнительно очищали посредством хроматографии на испарительной колонке, элюируя 100% гептаном-20% этилацетат:гептан-80% этилацетат:гептан с получением этил 2-(оксетан-3-ил)изоникотината в виде бесцветного масла с выходом 14%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=208,1, комнатная температура=0,48 мин.

Стадия 2. К раствору этил 2-(оксетан-3-ил)изоникотината (1,0 экв.) в THF и воде (1:1, 0,45 M) добавляли гидроксид лития (2,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили 2M HCl и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(оксетан-3-ил)изоникотиновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 41%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=180,0, комнатная температура=0,22.

Синтез 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты



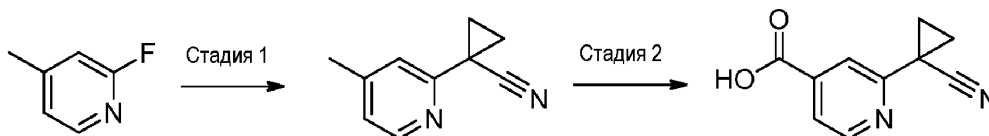
Стадия 1. К раствору метил 6-хлорпиридазин-4-карбоксилата (1,0 экв.) в HI (57 мас./мас.%, в воде) (1,35 M) добавляли NaI (1,3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический раствор промывали насыщ. NH₄Cl, насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением метил 6-йодпиридазин-4-карбоксилата с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=264,9, комнатная температура=0,48 мин.

Стадия 2. К смеси метил 6-йодпиридазин-4-карбоксилата (1,0 экв.) и [(phen)CuCF₃] (1,5 экв.) при комнатной температуре добавляли ДМФ (0,28M). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли эфиром и фильтровали через целит. Органические слои промывали H₂O, насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением метил 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата с выходом 99%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=206,9, комнатная температура=0,53 мин.

Стадия 3. К раствору метил 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (1,0 экв.) в THF/вода (1:1, 0,20M) добавляли LiOH (6,0 экв.). После этого перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, смесь концентрировали для удаления большей части THF и остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали

бн. HCl до pH 2. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты с выходом 69%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=192,8, комнатная температура=0,37 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 8,42 (д, J=1,57 Гц, 1H), 9,81 (д, J=1,57 Гц, 1H).

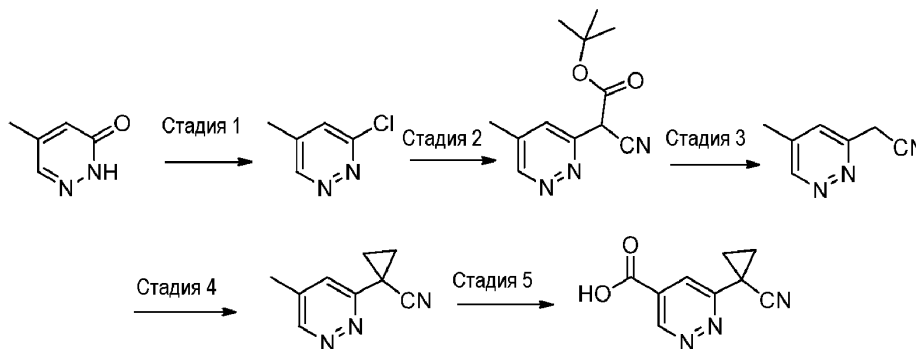
Синтез 2-(1-цианоциклопропил)изоникотиновой кислоты



Стадия 1. К смеси циклопропанкарбонитрила (4,0 экв.) и 2-фтор-4-метилпиридина (1,0 экв.) добавляли KHMDS в PhMe (1,3 экв.) с получением темной суспензии. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1,5 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили NH_4Cl (воды.), экстрагировали EtOAc (3×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1-(4-метилпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила с выходом 38%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=158,8, комнатная температура=0,43 мин. Сырое вещество использовали в следующей стадии.

Стадия 2. К раствору 1-(4-метилпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (1,0 экв.) в воде (0,16M) добавляли перманганат калия (6,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 2M HCl до pH 4 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2-(1-цианоциклопропил)изоникотиновой кислоты с выходом 34%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=189,1, комнатная температура=0,53 мин.

Синтез 6-(1-цианоциклопропил)пиридазин-4-карбоновой кислоты



Стадия 1. Раствор 5-метилпиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.) в POCl_3 (2,3M) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали на дробленый лед и нейтрализовали бикарбонатом натрия. После трех экстракций с помощью EtOAc объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством хроматографии с нормальной фазой, элюируя 30% EtOAc в гептане. 3-хлор-5-метилпиридазин выделяли с выходом 93%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=128,9, комнатная температура=0,37 мин.

Стадия 2. К раствору трет-бутил 2-цианоацетата (1,0 экв.) в THF (0,25M) в колбе, высушенной в пламени, в атмосфере Ar и охлажденной на бане с ледяной водой добавляли гидрид натрия (2,7 экв.). Через 30 мин по каплям добавляли 3-хлор-5-метилпиридазин в THF (2M). Через несколько минут раствор нагревали до комнатной температуры, а затем в микроволновой печи нагревали при 120°C в течение 60 мин. Реакционную смесь затем разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу затем промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством хроматографии с нормальной фазой. трет-Бутил 2-циано-2-(5-метилпиридазин-3-ил)ацетат выделяли с выходом 44%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=178,1, комнатная температура=0,90 мин.

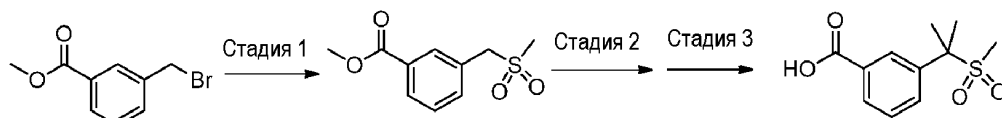
Стадия 3. К раствору трет-бутил 2-циано-2-(5-метилпиридазин-3-ил)ацетата (1,0 экв.) в DCM (0,1M) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (24 экв.). Через 1 ч 45 мин реакционную смесь концентрировали и затем очищали посредством хроматографии с нормальной фазой. Продукт элюировали 90% EtOAc в гептане. 2-(5-Метилпиридазин-3-ил)ацетонитрил выделяли с выходом 81%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=134,0, комнатная температура=0,25 мин.

Стадия 4. В колбе, высушенной в пламени, в атмосфере Ar, 2-(5-метилпиридазин-3-ил)ацетонитрил растворяли в ДМФ (0,1M), затем охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли гидрид натрия (3 экв.). Через 30 мин добавляли 1,2-дибромэтан (1 экв.). Через 2 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем выливали в воду. Продукт экстрагировали тремя порциями EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Орга-

нические слои концентрировали и затем очищали посредством хроматографии с нормальной фазой. Продукт элюировали 20% EtOAc в гептане. 1-(5-Метилпиридазин-3-ил)циклопропанкарбонитрил выделяли с выходом 65%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=160,2, комнатная температура=0,40 мин.

Стадия 5. К раствору 1-(5-метилпиридазин-3-ил)циклопропанкарбонитрила (1,0 экв.) в пиридине (0,38 M) в атмосфере Ar добавляли диоксид селена (4 экв.). После нагревания при 90°C в течение 2 суток реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли воду. После промывки этилацетатом водную фазу подкисляли до pH 3 бн. HCl, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 6-(1-цианоциклопропил)пиридазин-4-карбоновой кислоты с выходом 36%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=190,2, комнатная температура=0,36 мин.

Синтез 3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензойной кислоты

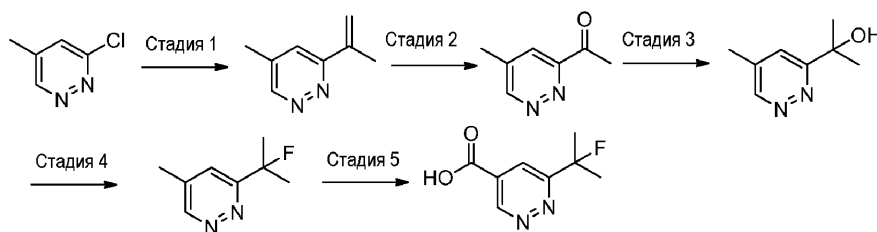


Стадия 1. К метил 3-(бромметил)бензоату (1,0 экв.) в THF (0,44M) при комнатной температуре добавляли метансульфонат натрия (2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали на воду со льдом. Твердый продукт собирали фильтрацией и сушили в течение ночи в вакууме с получением метил 3-((метилсульфонил)метил)бензоата с выходом 95%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=229,2, комнатная температура=0,52 мин.

Стадия 2. К метил 3-((метилсульфонил)метил)бензоату (1,0 экв.) в THF (0,16M) при комнатной температуре добавляли натрий трет-бутоксид (3,0 экв.) и 2,0M метил йодид в диэтиловом эфире (2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали 0-50% этилацетатом в гептане с получением метил 3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензоата с выходом 70%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=257,2, комнатная температура=0,60 мин.

Стадия 3. К метил 3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензоату (1,0 экв.) в смеси 10:1 THF и воды (0,5M) при комнатной температуре добавляли гидроксид лития. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в воде, затем подкисляли 1,0н. HCl до pH 3. Осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением 3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензойной кислоты с выходом 95%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=243,2, комнатная температура=0,54 мин.

Синтез 6-(2-фторпропан-2-ил)пиридазин-4-карбоновой кислоты



Стадия 1. К 3-хлор-5-метилпиридазину (1,0 экв.) в DME (0,5M) при комнатной температуре добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,4 экв.), 2,0M карбонат натрия (3,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,02 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали 0-30% этилацетатом в гептане с получением 5-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)пиридазина с выходом 58%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=134,8, комнатная температура=0,44 мин.

Стадия 2. 5-Метил-3-(проп-1-ен-2-ил)пиридазин в дихлорметане (0,5M) при -78°C барбатируют озоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем концентрировали. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали 0-50% этилацетатом в гептане с получением 1-(5-метилпиридазин-3-ил)этанона с выходом 50%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=136,8, комнатная температура=0,36 мин.

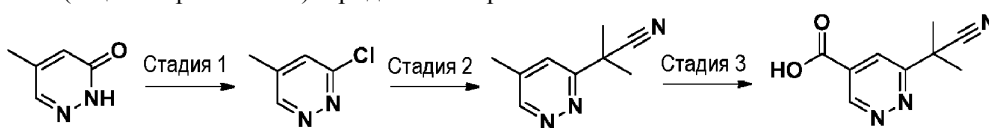
Стадия 3. К 1-(5-метилпиридазин-3-ил)этанону (1,0 экв.) в THF (0,5M) при -0°C добавляли 3,0M метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (1,1 экв.) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли водным раствором лимонной кислоты, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентриро-

вали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали 0-40% этилацетатом в гептане с получением 2-(5-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-ола с выходом 49%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=152,9, комнатная температура=0,76 мин.

Стадия 4. К 2-(5-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-олу (1 экв.) в DCM (0,46M) при -15°C добавляли DAST (1,2 экв.) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия до pH 8 и разделяли между водой и дихлорметаном. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали 0-50% этилацетатом в гептане с получением 3-(2-фторпропан-2-ил)-5-метилпиридазина с выходом 52%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=154,8, комнатная температура=0,42 мин.

Стадия 5. К 3-(2-фторпропан-2-ил)-5-метилпиридазину (1 экв.) в пиридине (0,38M) добавляли диоксид селена (2,5 экв.) и смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Концентрированный сырой продукт растворяли в воде, а затем подкисляли 1н. HCl до pH 3. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(1,1-дифторпропил)изоникотиновой кислоты с выходом 89%. ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=184,9, комнатная температура=0,63 мин.

Синтез 6-(2-цианопропан-2-ил)пиридазин-4-карбоновой кислоты

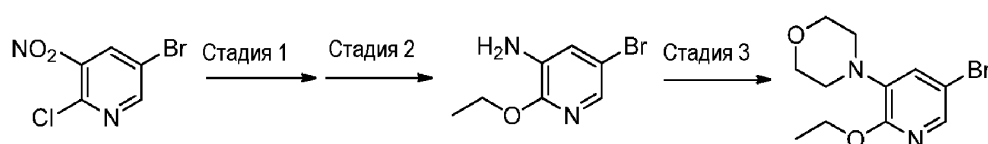


Стадия 1. Раствор 5-метилпиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.) в POCl₃ (2M) нагревали вплоть до 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC), реакционную массу выливали на дробленый лед и pH нейтрализовали, используя твердый NaHCO₃. Соединение экстрагировали EtOAc (3×); объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали и сырой остаток очищали на силикагеле, используя элюенты 30% EtOAc:гексан с получением 3-хлор-5-метилпиридазина в виде желтоватой жидкости с выходом 93%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (с, 1H), 7,36 (с, 1H) и 2,39 (с, 3H). ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=129,13.

Стадия 2. Раствор LDA (2M в THF, 2,5 экв.) в THF (1M) охлаждали вплоть до -78°C, а затем по каплям добавляли изобутиронитрил (2,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и снова охлаждали вплоть до -78°C, а затем добавляли раствор 3-хлор-5-метилпиридазина (1,0 экв.) в THF. Температуру полученной реакционной смеси медленно поднимали вплоть до комнатной температуры и смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем TLC) реакционную массу гасили насыщенным раствором NH₄Cl, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали и сырой остаток очищали на силикагеле, используя элюенты 50% EtOAc:гексан с получением 2-метил-2-(5-метилпиридазин-3-ил)пропаннитрила как целевого продукта в виде грязно-белого твердого продукта с низкой температурой плавления (76%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,01 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 2,42 (с, 3H) и 1,87 (с, 6H). ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=162,42.

Стадия 3. К раствору 2-метил-2-(5-метилпиридазин-3-ил)пропаннитрила (1,0 экв.) в пиридине (1,2M) добавляли SeO₂ (2,5 экв.). Полученную реакционную массу перемешивали при 90°C в течение 24 ч. После завершения реакции (под контролем TLC) реакционную смесь охлаждали вплоть до комнатной температуры и выливали на дробленый лед, а затем экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои удаляли и pH водного слоя доводили до 3-4 с помощью 6н. HCl, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырое соединение наконец растирали с н-пентаном с получением 6-(2-цианопропан-2-ил)пиридазин-4-карбоновой кислоты как целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (51%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,55 (с, 1H), 8,21 (с, 1H) и 1,82 (с, 6H). ЖХ-МС масса/заряд (M+H)=192,28.

Синтез 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолина



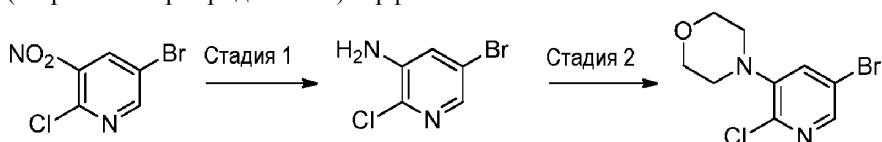
Стадия 1. К раствору 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (1,0 экв.) в EtOH (0,25M) при 25°C добавляли этиноксид натрия (21 мас.%, раствор в EtOH, 1,2 экв.) и смесь нагревали до 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали на смесь 1:1 1M лимонной кислоты и воды и этанол удаляли путем концентрирования

ния. Остаток трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Выделяли 5-бром-2-этокси-3-нитропиридин в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=246,8/248,8, комнатная температура=0,95 мин.

Стадия 2. К раствору 5-бром-2-этокси-3-нитропиридина (1,0 экв.) в MeOH и DCM (1:10; 0,3M) при 25°C добавляли цинк (5,5 экв.) и хлорид аммония (5 экв.), смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшую порцию целита, промывали DCM, а затем концентрировали. Остаток обрабатывали в этилацетате, промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-50%. Выделяли 5-бром-2-этоксипиридин-3-амин в виде коричневого твердого вещества с выходом 79%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=216,9/218,9, комнатная температура=0,75 мин.

Стадия 3. К раствору 5-бром-2-этоксипиридин-3-амин (1,0 экв.) в ДМФ (0,5M) при 0°C медленно добавляли NaH (1,5 экв.) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 15 мин, а затем добавляли эфир бис(2-бромэтил) (4 экв.). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 48 ч. Смесь выливали на ледяную воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и ацетоном с градиентом 0-25%. Выделяли 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолин в виде оранжевого твердого вещества с выходом 76%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=286,9/288,9, комнатная температура=0,93 мин.

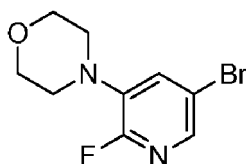
Синтез 4-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)морфолина



Стадия 1. К раствору 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (1,0 экв.) в MeOH и DCM (1:10; 0,45M) при 25°C добавляли цинк (5,5 экв.) и хлорид аммония (5 экв.) и смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 5 ч. Добавляли еще цинк (2,5 экв.) и добавляли хлорид аммония (2,5 экв.), смесь перемешивали при 65°C в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшую порцию целита. Фильтрат промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Выделяли 5-бром-2-хлорпиридин-3-амин в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 35%, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=206,8/208,8, комнатная температура=0,62 мин.

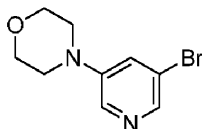
Стадия 2. К раствору 5-бром-2-хлорпиридин-3-амин (1,0 экв.) в ДМФ (0,2M) при 0°C медленно добавляли NaH (1,5 экв.) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 15 мин, а затем добавляли эфир бис(2-бромэтил) (3 экв.). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и ацетоном с градиентом 0-50%. Выделяли 4-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)морфолин в виде желтого твердого продукта с выходом 71%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=276,9/278,9, комнатная температура=0,81 мин.

Синтез 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолина



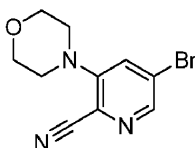
К охлажденному на ледяной бане раствору NaH (60% в минеральном масле, 3,0 экв.) в ДМФ (1,4 M) добавляли 3-амино-5-бром-2-фторпиридин (1,0 экв.). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 15 мин, а затем обрабатывали эфиром бис(2-бромэтил) (1,5 экв.). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 35 мин. Охлажденную реакционную смесь выливали в четыре объема воды. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией. Осадок на фильтре дважды промывали водой и дважды гептаном. Светло-коричневый твердый продукт сушили в высоком вакууме с получением 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолина с выходом 83%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=260,9/262,9, комнатная температура=0,74 мин.

Синтез 4-(5-бромпиридин-3-ил)морфолина



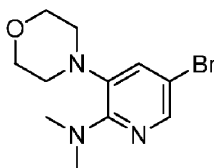
К раствору 3-амино-5-бромпиридина (1,0 экв.) в ДМФ (0,6М) при 0°C медленно добавляли NaH (1,5 экв.) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 15 мин, а затем добавляли эфир бис(2-бромэтил) (3 экв.). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь выливали на воду и трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-75%. Выделяли 4-(5-бромпиридин-3-ил)морфолин в виде желтого твердого продукта с выходом 40%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=242,9/244,9, комнатная температура=0,39 мин.

Синтез 5-бром-3-морфолинопиридин-2-нитрила



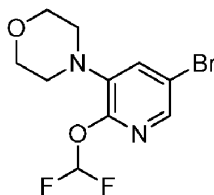
Раствор 5-бром-3-фторпиридин-2-нитрила (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5М) обрабатывали морфолином (1,1 экв.) и DIEA (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 22 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой (12 мл) и фильтровали. Осадок сушили на воздухе с получением 5-бром-3-морфолинопиридин-2-нитрила в виде желтого кристаллического твердого вещества с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=267,9/269,9, комнатная температура=0,79 мин.

Синтез 5-бром-N,N-диметил-3-морфолинопиридин-2-амин



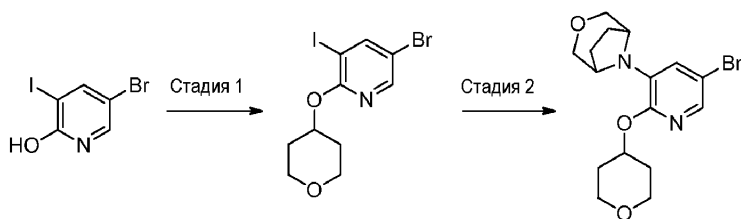
К раствору 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,3М) добавляли диметиламин 5,6М в этаноле (4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь частично концентрировали в вакууме. Добавляли четыре объема воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Розоватое твердое вещество сушили на воздухе с получением 5-бром-N,N-диметил-3-морфолинопиридин-2-амин с выходом 69%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=285,8/287,8, комнатная температура=0,50 мин.

Синтез 4-(5-бром-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)морфолина



К раствору 5-бром-3-морфолинопиридин-2-ола (1,0 экв.) в ДМФ (0,38М) добавляли натрий 2-хлор-2,2-дифторацетат (2 экв.) и гидроксид натрия (1,1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь дополнительно нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество повторно растворяли в DCM и нескольких каплям метанола и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством хроматографии на испарительной колонке на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%. Выделяли 4-(5-бром-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)морфолин. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,95-3,14 (м, 4H), 3,54-3,93 (м, 4H), 7,58 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (т, J=72,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,1 Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=308,9/310,9, комнатная температура=0,87 мин.

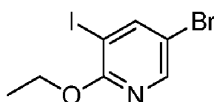
Синтез 8-(5-бром-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана



Стадия 1. К раствору 5-бром-3-йод-2-гидроксипиридина (1,0 экв.) в THF (0,18M) при 25°C добавляли 4-гидрокситетрагидропиран (1,2 экв.), PPh₃ (1,25 экв.) и DIAD (1,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 4-гидрокситетрагидропирана (1,2 экв.), PPh₃ (1,25 экв.) и DIAD (1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали еще 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-20%. Выделяли 5-бром-3-йод-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин в виде бесцветного масла с выходом 55%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=384,0/386,0, комнатная температура=0,88 мин.

Стадия 2. К раствору 5-бром-3-йод-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридина (1,0 экв.) в толуоле (0,15M) в сосуде для микроволновой печи добавляли 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан (1,3 экв.), NaOt-Bu (3 экв.), и Xantphos (0,1 экв.), и смесь дегазировали Ar. Добавляли Pd(dba)₂ (0,05 экв.), и смесь дегазировали снова, а затем герметизировали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Смесь выливали на насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-30%. Выделяли 8-(5-бром-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 67%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=369,1/371,1, комнатная температура=0,95 мин.

Синтез 5-бром-2-этокси-3-йодпиридина

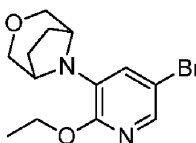


К раствору 5-бром-2-этоксипиридин-3-амин (1,0 экв.) в смеси концентрированной HCl и воды (1:1,3, 0,2 M) при 0°C медленно добавляли NaNO₂ (1,4 экв.), и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси медленной добавляли 0,3M раствор KI в воде (3 экв.), а затем оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь выливали на разделительную воронку и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором сульфита натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и 0-15% этилацетатом с градиентом. Выделяли 5-бром-2-этокси-3-йодпиридин в виде белого твердого вещества с выходом 71%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=327,9/329,9, комнатная температура=1,10 мин.

Способ 4.

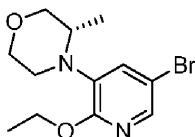
К раствору исходного йодида (1,0 экв.) в толуоле (0,15M) в сосуде для микроволновой печи добавляли амин (1,3 экв.), NaOtBu (3 экв.) и Xantphos (0,1 экв.) и смесь дегазировали Ar. Добавляли Pd(dba)₂ (0,05 экв.) и смесь дегазировали снова, а затем герметизировали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-30%.

Синтез 8-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана



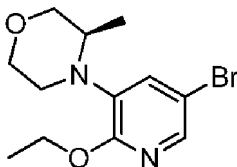
Следовали способу 4, используя 5-бром-2-этокси-3-йодпиридин и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан с получением 8-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана в виде светлоранжевого масла с выходом 46%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=312,9/314,9, комнатная температура=0,97 мин.

Синтез (S)-4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-метилморфолина



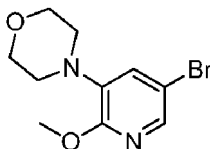
Следовали способу 4, используя 5-бром-2-этоксипиридин и (S)-3-метилморфолин с получением (S)-4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-метилморфолина в виде светло-оранжевого масла с выходом 12%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=300,9/302,9, комнатная температура=0,91 мин.

Синтез (R)-4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-метилморфолина



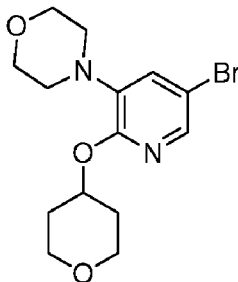
Следовали способу 4, используя 5-бром-2-этоксипиридин и (R)-3-метилморфолин с получением (R)-4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-метилморфолина в виде бледно-желтого масла с выходом 17%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=300,9/302,9, комнатная температура=0,92 мин.

Синтез 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина



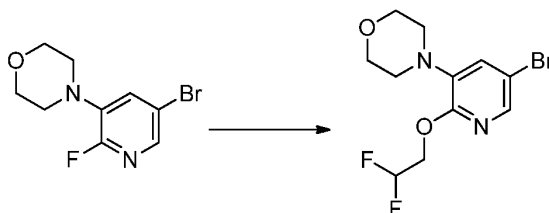
К раствору 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в диоксане (0,13M) при 25°C добавляли NaOMe (5 экв.) и реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Выделяли 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)морфолин в виде светло-оранжевого твердого вещества с выходом 95%, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=272,9/274,9, комнатная температура=0,78 мин.

Синтез 4-(5-бром-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)морфолина



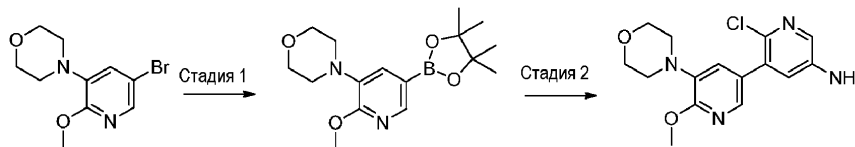
К раствору 4-гидрокситетрагидропирана (2 экв.) в диоксане (0,2M) при 25°C добавляли NaNH (2,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолин (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 50-100%. Выделяли 4-(5-бром-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)морфолин в виде светло-желтого масла с выходом 83%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=343,0/344,9, комнатная температура=0,86 мин.

Синтез 4-(5-бром-2-(2,2-дифторэтоксипиридин-3-ил)морфолина



К раствору 2,2-дифторэтанола (2,0 экв.) в диоксане (0,13M) добавляли гидрид натрия (2,0 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, добавляли затем 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолин (1,0 экв.). Раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разделяли между водой и этилацетатом и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=322,9/324,9, комнатная температура=0,89 мин.

Синтез 4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)морфолина



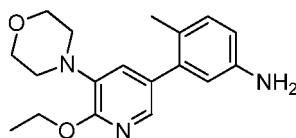
Стадия 1. К раствору 4-(5-бром-2-метокси-пиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,15M) добавляли бис(пинаколато)дигбор (1,5 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и 2M водный раствор карбоната натрия (3,0 экв.). Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 18 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого 4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)морфолина (предполагаемый выход 100%) в виде коричневого остатка, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=321,0, комнатная температура=0,81 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в DME (0,15M) добавляли 5-бром-6-хлорпиридин-3-амин (1,0 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и 2M водный раствор карбоната натрия (3,0 экв.). Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2:1 DCM:MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 50-100%. Выделяли 2-хлор-6'-метокси-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде коричневого остатка с выходом 73%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=321,0, комнатная температура=0,60 мин.

Способ 5.

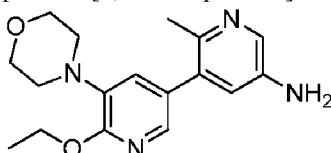
Раствор арил бромида (1,0 экв.) и боронового эфира (1,2 экв.) в DME (0,15M) и 2M водный раствор карбоната натрия (3 экв.) продували Ag в течение 5 мин. Затем добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 экв.) и смесь снова продували Ag , а затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя либо гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%, либо DCM и метанолом с градиентом 0-15%, в остальных случаях сырой остаток использовали без дополнительной очистки.

Синтез 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метиланилина



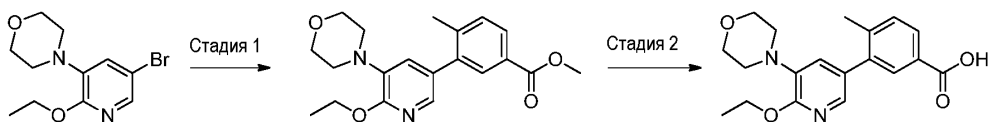
Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолин и 5-амино-2-метилфенилбороновую кислоту, пинаколовый эфир. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%. Выделяли 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метиланилин в виде бледно-желтого масла с выходом 91%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=314,1, комнатная температура=0,60 мин.

Синтез 6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амин



Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 96%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=315,1, комнатная температура=0,52 мин.

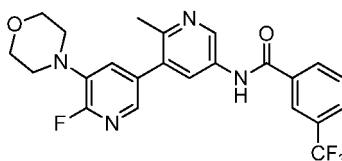
Синтез 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты



Стадия 1. Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолин и метил 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%. Выделяли метил 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилбензоат в виде белого твердого вещества с выходом 57%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=357,1, комнатная температура=1,01 мин.

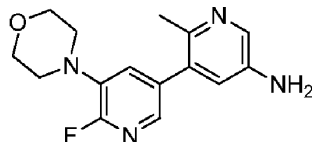
Стадия 2. К перемешанному раствору метил 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилбензоата (1,0 экв.) в THF/MeOH (2:1, 0,1M) добавляли 2,0M водный раствор LiOH (6 экв.) и смесь нагревали при 45°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1M HCl. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Выделяли 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилбензойную кислоту в виде светло-оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=343,1, комнатная температура=0,81 мин.

Синтез N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида



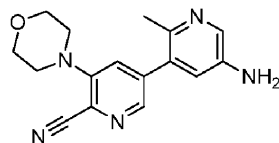
Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолин и N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 100%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=461,1, комнатная температура=0,75 мин.

Синтез 6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амина



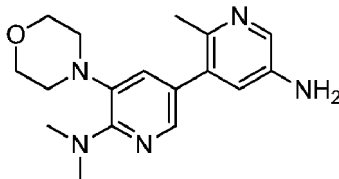
Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде светло-коричневого масла с выходом 100%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=289,0, комнатная температура=0,45 мин.

Синтез 5'-амино-2'-метил-5-морфолино-[3,3'-бипиридина]-6-карбонитрила



Следовали способу 5, используя 5-бром-3-морфолинопиридин-2-амин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 5'-амино-2'-метил-5-морфолино-[3,3'-бипиридин]-6-карбонитрил в виде желто-коричневого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=296,0, комнатная температура=0,46 мин.

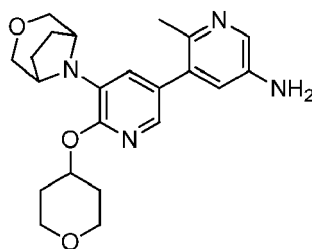
Синтез N6',N6',2'-триметил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5,6'-диамина



Следовали способу 5, используя 5-бром-N,N-диметил-3-морфолинопиридин-2-амин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством

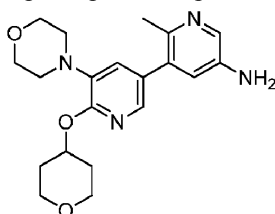
флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и 0-5% метанолом. Выделяли N6',N6',2-триметил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5,6'-диамин в виде коричневого остатка с выходом 69%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=314,1, комнатная температура=0,32 мин.

Синтез 5'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метил-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридина]-5-амина



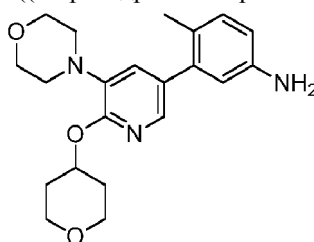
Следовали способу 5, используя 8-(5-бром-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 5'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метил-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде светло-коричневого масла с выходом 98%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=397,0, комнатная температура=0,56 мин.

Синтез 2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридина]-5-амина



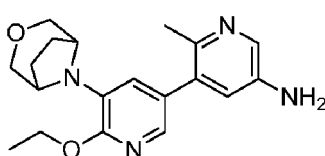
Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)морфолин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде коричневого остатка с выходом 46%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=371,1, комнатная температура=0,51 мин.

Синтез 4-метил-3-(5-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)анилина



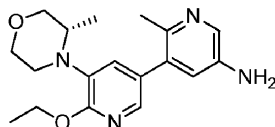
Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)морфолин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,15 экв.). Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 4-метил-3-(5-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)анилин в виде коричневого остатка с выходом 76%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=370,2, комнатная температура=0,59 мин.

Синтез 5'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6'-этокси-2-метил-[3,3'-бипиридина]-5-амина



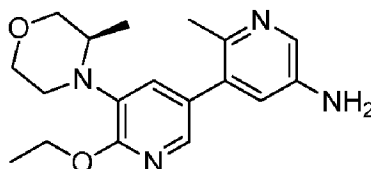
Следовали способу 5, используя 8-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 5'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6'-этокси-2-метил-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде светло-коричневого масла с выходом 92%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=341,0, комнатная температура=0,58 мин.

Синтез (S)-6'-этокси-2-метил-5'-(3-метилморфолино)-[3,3'-бипиридина]-5-амина



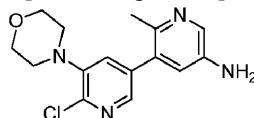
Следовали способу 5, используя (S)-4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-метилморфолин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток использовали без дополнительной очистки. Выделяли (S)-6'-этокси-2-метил-5'-(3-метилморфолино)-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329.1.0, комнатная температура=0,53 мин.

Синтез (R)-6'-этокси-2-метил-5'-(3-метилморфолино)-[3,3'-бипиридина]-5-амина



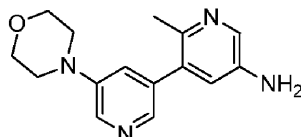
Следовали способу 5, используя (R)-4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)-3-метилморфолин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%. Выделяли (R)-6'-этокси-2-метил-5'-(3-метилморфолино)-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329.1.0, комнатная температура=0,53 мин.

Синтез 6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амина



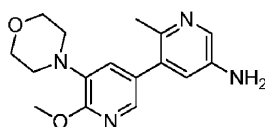
Следовали способу 5, используя 4-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)морфолин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде бледно-желтой пены с выходом 100%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=305,0, комнатная температура=0,47 мин.

Синтез 2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амина



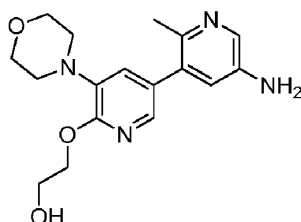
Следовали способу 5, используя 4-(5-бромпиридин-3-ил)морфолин и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и метанолом с градиентом 0-15%. Выделяли 2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде светло-коричневого масла с выходом 69%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=271,0, комнатная температура=0,27 мин.

6'-Метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амин



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,40 (с, 3H), 3,05-3,18 (м, 4H), 3,84-3,95 (м, 4H), 4,05 (с, 3H), 6,89 (ушир.с, 1H), 7,02 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,74 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=301,0, комнатная температура=0,45 мин.

Синтез 2-((5'-амино-2'-метил-5-морфолино-[3,3'-бипиридина]-6-ил)окси)этанола



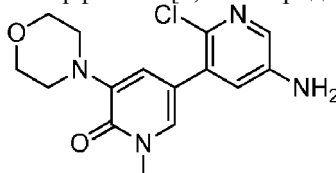
К раствору этиленгликоля (5 экв.) в диоксане (0,1M) при 25°C добавляли NaN (5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество этиленгликоля (5 экв.) и NaN (5 экв.) добавляли, смесь перемешивали при 105°C еще 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Выделяли 2-((5'-амино-2'-метил-5-морфолино-[3,3'-бипиридин]-6-ил)окси)этанол в виде светло-коричневого масла с выходом 95%, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=331,1 комнатная температура=0,39 мин.

Способ 6.

К раствору амина (1,0 экв.) и кислоты (1,1 экв.) в DMA (0,15M) при 25°C добавляли HOAT (1,3 экв.), *i*-Pr₂NEt (3 экв.) и EDC (1,3 экв.) и смесь перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Смесь выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток использовали без дополнительной очистки.

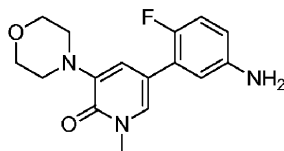
Способ 7.

Синтез 5'-амино-2'-хлор-1-метил-5-морфолино-[3,3'-бипиридина]-6(1H)-она



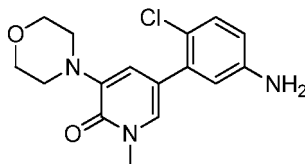
К 0,15M раствору 1-метил-3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в DME добавляли 5-бром-6-хлорпиридин-3-амин (1,00 экв.), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,10 экв.) и 2M водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2:1 DCM:MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат с метанолом с градиентом 0-10%) с получением 5'-амино-2'-хлор-1-метил-5-морфолино-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она (56,6% выход) в виде коричневого остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=321,0, комнатная температура=0,45 мин.

Синтез 5-(5-амино-2-фторфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она



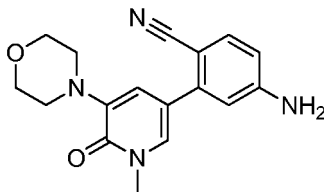
Следуя получению способа 7, используя подходящие исходные вещества, получали 5-(5-амино-2-фторфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (52,2% выход) в виде коричневого остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=304,0, комнатная температура=0,40 мин.

Синтез 5-(5-амино-2-хлорфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она



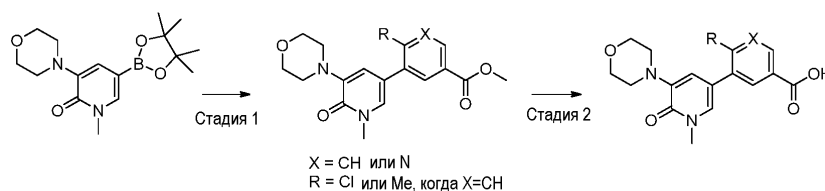
Следуя получению способа 7, используя подходящие исходные вещества, получали 5-(5-амино-2-хлорфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (52,1% выход) в виде коричневого остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=320,1, комнатная температура=0,46 мин.

Синтез 4-амино-2-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензонитрила

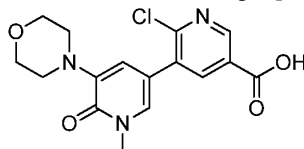


Следуя получению способа 7, используя подходящие исходные вещества, получали 4-амино-2-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензонитрил (63,4% выход) в виде желто-

коричневого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=310,9, комнатная температура=0,56 мин.
Способ 8.



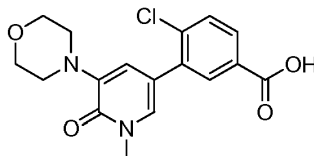
Синтез 2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридина]-5-карбоновой кислоты



Стадия 1. К 0,15М раствору 1-метил-3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в DME добавляли метил 5-бром-6-хлорникотинат (1,00 экв.), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2:1 DCM:MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат с метанолом с градиентом 0-10%) с получением метил 2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилата (29,0% выход) в виде желтого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=364,1, комнатная температура=0,62 мин.

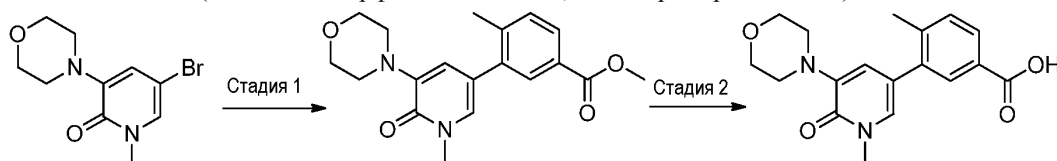
Стадия 2. К 0,23М раствору метил 2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилата (1,00 экв.) в THF добавляли 2,0М водный раствор гидроксида лития (3,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью водного раствора HCl и концентрировали с получением сырой 2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого продукта (предполагаемый выход 100%). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=350,0, комнатная температура=0,52 мин.

Синтез 2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридина]-5-карбоновой кислоты



Следуя получению способа 8, используя подходящие исходные вещества, получали 4-хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензойную кислоту в виде желтого твердого продукта (предполагаемый выход 100%). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=349,1, комнатная температура=0,61 мин.

Синтез 4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензойной кислоты

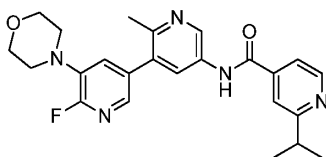


Стадия 1. К раствору 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) в DME (0,18 М) добавляли метил 4-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,5 экв.), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане, а затем 10% метанолом в этилацетате. Чистые фракции концентрировали с получением метил 4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензоата с выходом 76%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=343,2, комнатная температура=0,70 мин.

Стадия 2. К раствору метил 4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензоата (1,0 экв.) в THF добавляли гидроксид лития (2М раствор, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Подкисляли 1н. HCl до pH 2 и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу разделяли и осадок отфильтровывали с получением 4-метил-3-(1-

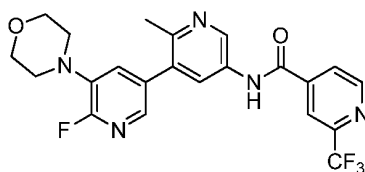
метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензойной кислоты как целевого продукта с выходом 91%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329,1, комнатная температура=0,60 мин.

Синтез N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамида



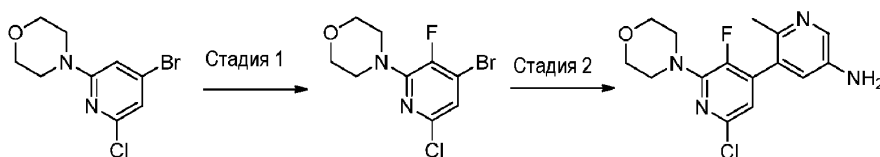
Следовали способу 6, используя 6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин и 2-изопропилизоникотиновую кислоту. Выделяли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=436,3, комнатная температура=0,52 мин.

Синтез N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида



Следовали способу 6, используя 6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин и 2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновую кислоту. Выделяли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=462,2, комнатная температура=0,65 мин.

Синтез 6'-хлор-3'-фтор-2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-5-амина

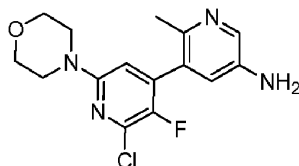


Стадия 1. 4-(4-Бром-6-хлорпиридин-2-ил)морфолин (1,0 экв.) растворяли в ацетонитриле (0,1M). Добавляли Selectfluor (1,1 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO, 0-10% этилацетат/гептан) с получением 4-(4-бром-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)морфолина с выходом 42% и 4-(4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)морфолина с выходом 14%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=294,7, комнатная температура=0,95 и 0,99 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(4-бром-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (1,7 экв.) в DME (0,04M) и карбоната натрия (2M, 3,0 экв.) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,03 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь выливали на ледяную воду и экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10% метанол:этилацетат:гептан) с получением 6'-хлор-3'-фтор-2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-амина в виде желтого твердого продукта с выходом 39%. ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl₃>) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 4H), 3,66 (ушир.с, 2H), 3,80-3,85 (м, 4H), 6,63 (д, J=3,91 Гц, 1H), 6,79-6,84 (м, 1H), 8,08 (д, J=2,74 Гц, 1H).

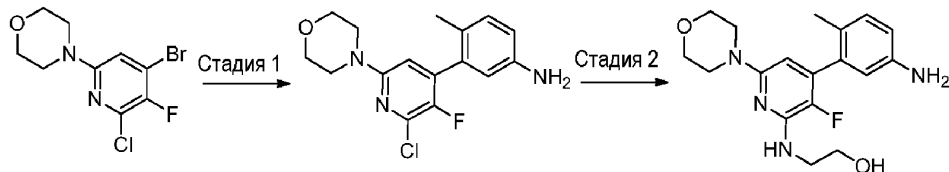
Синтез 2'-хлор-3'-фтор-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-5-амина



К раствору 4-(4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (1,4 экв.) в DME (0,02M) и Na₂CO₃ (2M водн.) (3,0 экв.) добавляли Pd(PPh₃)₄ и нагревали (термически) при 100°C в течение 2 ч. ЖХ-МС указывала на полное потребление исходного вещества с достаточно полным превращением в целевой продукт. Смесь выливали на воду со льдом и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Смесь абсорбировали на целит и

очищали при помощи хроматографии на испарительной колонке ISCO (силикагель, 10% метанол в EtOAc:гептан). Фракции продукта элюировали примерно 40% EtOAc и концентрировали с получением 2'-хлор-3'-фтор-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-амина с выходом 77% в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=322,9, комнатная температура=0,62 мин.

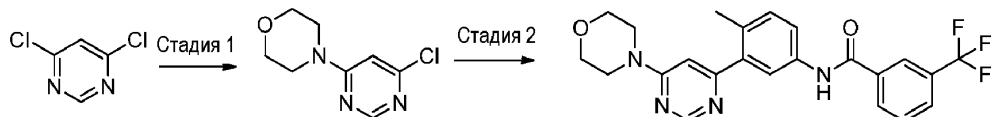
Синтез 2-((4-(5-амино-2-метилфенил)-3-фтор-6-морфолинопиридин-2-ил)амино)этанола



Стадия 1. К раствору 4-(4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,2 экв.) в DME (0,1M) и Na₂CO₃ (2M водн.) (3,0 экв.) добавляли Pd(PPh₃)₄ и нагревали (термически) при 100°C в течение 2 ч. ЖХ-МС указывала на полное потребление исходного вещества с достаточно полным превращением в целевой продукт. Смесь выливали на воду со льдом и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Смесь абсорбировали на целит и очищали при помощи хроматографии на испарительной колонке ISCO (силикагель, 10% метанол в EtOAc:гептан). Фракции продукта элюировали примерно 40% EtOAc и концентрировали с получением 3-(2-хлор-3-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=322, комнатная температура=0,62 мин.

Стадия 2. В сосуд для микроволновой печи добавляли 3-(2-хлор-3-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилин (1,0 экв.), 2-аминоэтанол (50 экв.), DIPEA (2,0 экв.) в NMP (0,2). Сосуд герметизировали гофрированной пробкой. Реакционную смесь затем нагревали до 250°C в течение 30 мин в микроволновой печи. LC-масс-спектрометрия показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия. Концентрировали с получением сырого вещества. Очищали 10% метанолом в этилацетате с получением 2-((4-(5-амино-2-метилфенил)-3-фтор-6-морфолинопиридин-2-ил)амино)этанола с выходом 43%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=347,0, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 1. Синтез N-(4-метил-3-(6-морфолинопиридина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида

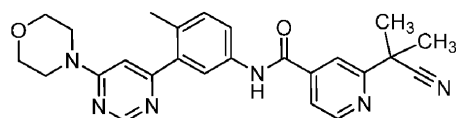


Стадия 1. К раствору 4,6-дихлорпиридина (1,0 экв.) в EtOH (0,44M) добавляли морфолин (1,0 экв.), а затем триэтиламин (1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и сушили в высоком вакууме в течение 20 ч с получением 4-(6-хлорпиридина-4-ил)морфолина в виде белого твердого вещества с выходом 93%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=200,0/201,8, комнатная температура=0,35 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl3>) δ м.д. 3,53-3,71 (м, 4H), 3,72-3,83 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 11,75 (ушир.с, 1H).

Стадия 2. К раствору 4-(6-хлорпиридина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,1 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,2M) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,500 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(6-морфолинопиридина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 52%. ¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 3,67-4,02 (м, 8H), 7,09 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,78-7,84 (м, 1H), 7,92 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,64 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=443,2, комнатная температура=0,77 мин.

Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 1, используя подходящие исходные вещества.

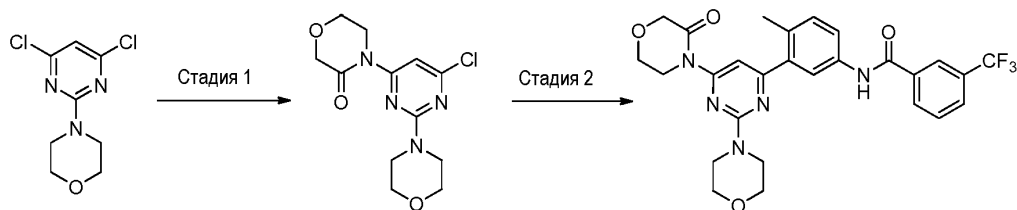
Пример 2. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(6-морфолинопиридина-4-ил)фенил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsod>) δ м.д. 1,70-1,81 (м, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,67-3,92 (м, 8H), 7,11-7,22 (м, 1H), 7,34-7,45 (м, 1H), 7,73-7,83 (м, 1H), 7,83-7,92 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,73-8,86 (м, 2H), 10,70 (с, 1H). ЖХ-МС

(масса/заряд) (M+H)=443,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 3. Синтез N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(3-оксоморфолино)пиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида

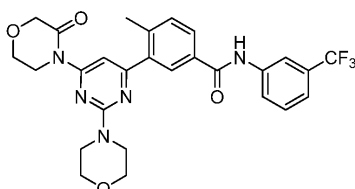


Стадия 1. Раствор 4-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)морфолина (1,0 экв.), морфолин-3-она (1,2 экв.), трехосновного фосфата калия (4,00 экв.), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (0,16 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{HCCl}_3$ (20 мол.%) в диоксане (0,5М) нагревали до 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали EtOAc ($\times 2$, 20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=299,2/300,9, комнатная температура=0,77 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(6-хлор-2-морфолинопиримидина-4-ил)морфолин-3-он (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,1 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,2М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (0,500 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 19%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,4, комнатная температура=1,04 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,36 (с, 3H), 3,56-3,81 (м, 8H), 4,01 (д, J=5,09 Гц, 4H), 4,28 (с, 5H), 7,31 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,72-7,82 (м, 2H), 7,85 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,20-8,35 (м, 2H), 10,53 (с, 1H).

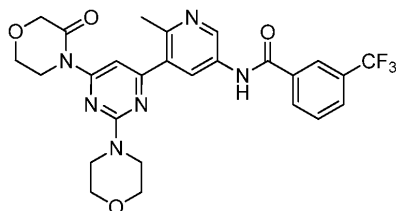
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 3, используя подходящие исходные вещества.

Пример 4. 4-Метил-3-(2-морфолино-6-(3-оксоморфолино)пиримидин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



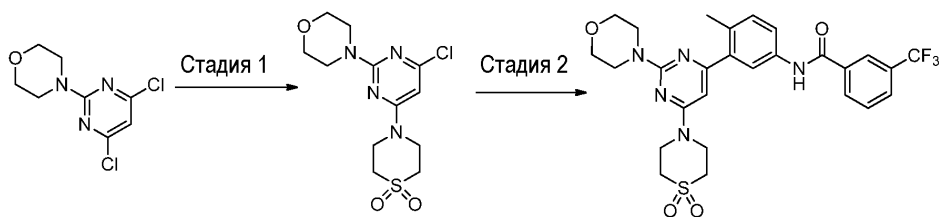
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,45 (с, 3H), 3,69 (д, J=4,70 Гц, 5H), 3,74 (д, J=4,70 Гц, 5H), 4,01 (д, J=5,09 Гц, 3H), 4,29 (с, 2H), 7,36-7,54 (м, 3H), 7,60 (т, J=8,02 Гц, 2H), 7,93-8,02 (м, 2H), 8,05 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,3, комнатная температура=1,08 мин.

Пример 5. N-(6-метил-5-(2-морфолино-6-(3-оксоморфолино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,61-3,72 (м, 6H), 3,75 (д, J=4,70 Гц, 5H), 3,88-4,08 (м, 9H), 4,29 (с, 3H), 7,41-7,51 (м, 4H), 7,51-7,58 (м, 3H), 7,77-7,88 (м, 3H), 8,01 (т, J=6,46 Гц, 3H), 8,22-8,32 (м, 4H), 9,01 (дд, J=4,30, 2,35 Гц, 2H), 10,83 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,3, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 6. Синтез N-(3-(6-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида

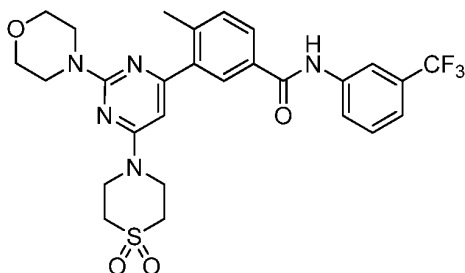


Стадия 1. К раствору 4-(4,6-дихлорпиримидина-2-ил)морфолина (1,0 экв.) в EtOH:THF (1:1, 0,25M) одной порцией добавляли тиоморфолин 1,1-диоксид (1,0 экв.). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 42 ч. Полученную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и сушили в высоком вакууме в течение 20 ч с получением 4-(6-хлорпиримидин-4-ил)морфолина в виде белого твердого вещества с выходом 97%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=333,0/334,9, комнатная температура=0,68 мин.

Стадия 2. К раствору 1,1-диоксида 4-(6-хлор-2-морфолино)пиримидина-4-ил)тиоморфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,1 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,2M) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,500 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(6-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-морфолино)пиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 35%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=576,3, комнатная температура=0,79 мин, ¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 3,21 (ушир.с, 4H), 3,70 (д, J=10,56 Гц, 8H), 4,16 (ушир.с, 4H), 6,56 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,67-7,87 (м, 3H), 7,98 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,21-8,44 (м, 2H), 10,55 (ушир.с, 1H).

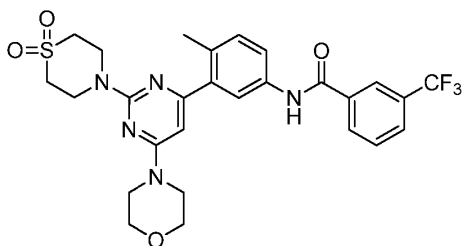
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 6, используя подходящие исходные вещества.

Пример 7. Синтез 3-(6-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-морфолино)пиримидина-4-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида



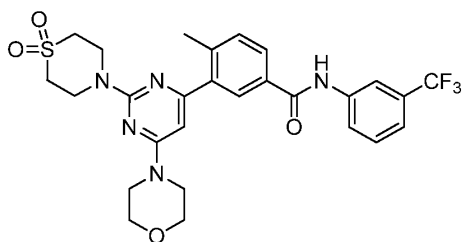
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=576,3, комнатная температура=0,78 мин, ¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,44 (с, 3H), 3,08-3,30 (м, 4H), 3,41-3,88 (м, 46H), 4,15 (ушир.с, 4H), 6,49-6,68 (м, 1H), 7,39-7,52 (м, 2H), 7,56-7,66 (м, 1H), 7,91-8,00 (м, 1H), 8,01 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 10,40-10,60 (м, 1H).

Пример 8. Синтез N-(3-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-6-морфолино)пиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



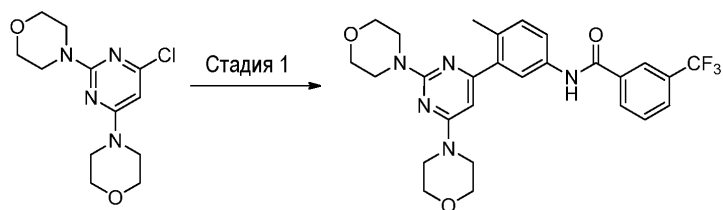
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=576,3, комнатная температура=0,78 мин, ¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 2,54 (с, 2H), 3,20 (ушир.с, 4H), 3,69 (ушир.с, 8H), 4,01-4,30 (м, 4H), 6,45 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,71-7,80 (м, 2H), 7,82 (д, J=4,30 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,43 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 10,55 (с, 1H).

Пример 9. Синтез 3-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-6-морфолино)пиримидина-4-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=576,3, комнатная температура=0,80 мин, ^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,43 (с, 3H), 2,54 (с, 2H), 3,04-3,23 (м, 4H), 3,68 (ушир.с, 10H), 4,20 (ушир.с, 4H), 6,46 (ушир.с, 1H), 7,26-7,53 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 10,52 (с, 1H).

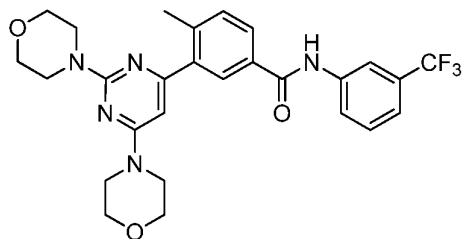
Пример 10. Синтез N-(3-(2,6-диморфолинопиридина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



Стадия 1. К раствору 4,4'-(6-хлорпиридина-2,4-диил)диморфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,1 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,2 М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,500 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенный магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли ТФА с выходом 37%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=528,3, комнатная температура=0,80 мин, ^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,21-2,35 (м, 3H), 3,68 (ушир.с, 8H), 3,71 (д, J=4,30 Гц, 8H), 6,50 (ушир.с, 1H), 7,34 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,70-7,89 (м, 3H), 7,97 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 10,59 (ушир.с, 1H).

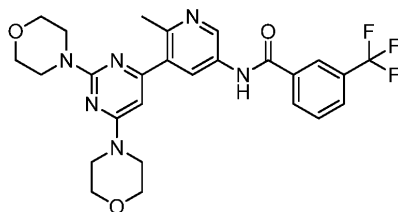
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 10, используя подходящие исходные вещества.

Пример 11. 3-(2,6-Диморфолинопиридин-4-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



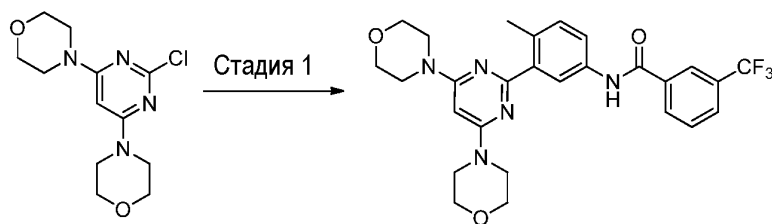
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=528,3, комнатная температура=0,80 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,29-2,37 (м, 3H), 3,42-3,72 (м, 19H), 3,84 (ушир.с, 8H), 7,35-7,50 (м, 2H), 7,54 (т, J=8,02 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,00 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,47 (с, 1H).

Пример 12. N-(5-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 10,86 (с, 1H), 8,99 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,24-8,40 (м, 3H), 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,75-7,89 (м, 1H), 6,51 (ушир.с, 1H), 3,68 (д, J=6,6 Гц, 16H), 2,56 (с, 3H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=529,4, комнатная температура=0,70 мин.

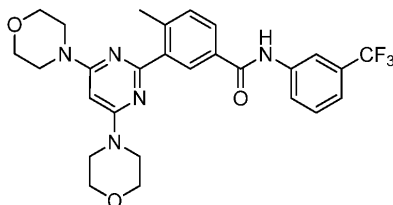
Пример 13. Синтез N-(3-(4,6-диморфолинопиридина-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



К раствору 4,4'-(2-хлорпиримидина-4,6-диил)диморфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,1 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,2М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,500 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(4,6-диморфолинопиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 35%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=528,3$, комнатная температура=0,82 мин, ^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,35-2,45 (м, 3H), 3,40-3,63 (м, 9H), 3,66 (д, $J=4,30$ Гц, 9H), 5,97 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69-7,84 (м, 2H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,21-8,31 (м, 2H), 10,49 (с, 1H).

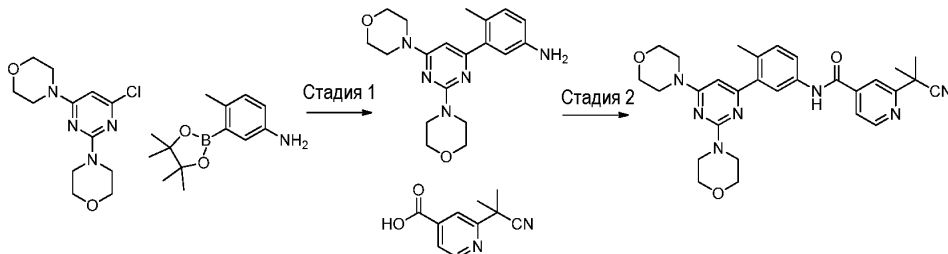
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 13, используя подходящие исходные вещества.

Пример 14. Синтез 3-(4,6-диморфолинопиримидина-2-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида



ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=528,3$, комнатная температура=0,84 мин, ^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,51-2,62 (м, 4H), 3,58 (д, $J=4,30$ Гц, 9H), 3,62-3,77 (м, 9H), 5,96 (с, 1H), 7,30-7,47 (м, 2H), 7,51-7,65 (м, 2H), 7,92 (дд, $J=8,02, 1,76$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,16-8,34 (м, 2H), 10,53 (с, 1H).

Пример 15. Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида



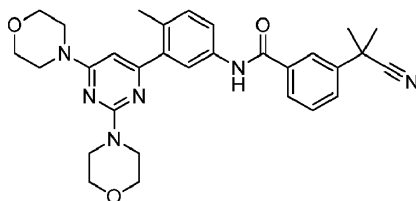
Стадия 1. К раствору 4,4'-(6-хлорпиримидина-2,4-диил)диморфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,5 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,2М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,100 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь гасили водой и водный слой разделяли и экстрагировали EtOAc ($\times 3$). Объединенный органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 100% DCM - 10% MeOH/DCM с получением 3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метиланилина с выходом 96%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=356,2$, комнатная температура=0,44 мин.

Стадия 2. К раствору 3-(2,6-диморфолинопиримидина-4-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.) в ДМФ (0,10М) добавляли 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновую кислоту (1,2 экв.), EDC-HCl (1,2 экв.) и аза-NOBt (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. По завершении раствор фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид в виде соли TFA с выходом 40%. ^1H ЯМР (400 МГц, <cdod>) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 3,79 (с, 13H), 3,89 (ушир.с, 3H), 6,57 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,41$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,27, 2,30$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=5,04, 1,57$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=2,25$ Гц, 1H), 8,04-8,10 (м, 1H), 8,78 (дд, $J=5,04, 0,78$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=528,3$, комнатная температу-

ра=0,69 мин.

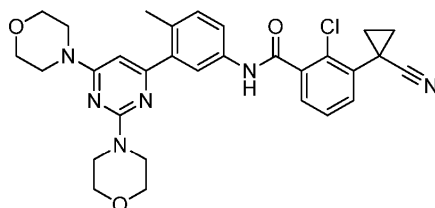
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 15, используя подходящие исходные вещества.

Пример 16. 3-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



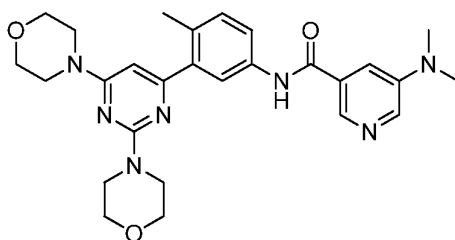
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,79 (с, 7H), 2,38 (с, 3H), 3,80 (с, 13 H) 6,58 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 7,53-7,68 (м, 2H), 7,78 (ддд, $J=7,92, 2,05, 1,03$ Гц, 1H), 7,86-7,99 (м, 2H), 8,10 (т, $J=1,71$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=527,3, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 17. 2-Хлор-3-(1-цианоциклопропил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



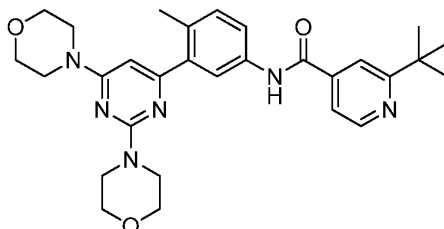
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,31-1,41 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 3,69 (с, 17H), 6,47 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 7,35-7,41 (м, 1H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,53 (дд, $J=7,65, 1,74$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,30$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=560,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 18. 5-(Диметиламино)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)никотинамид



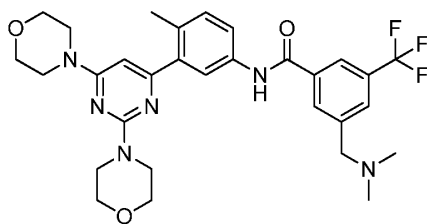
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 3,17 (с, 6H), 3,71-3,99 (м, 16H), 6,56 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,31, 2,30$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=2,86, 1,54$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=2,84$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=1,22$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=504,3, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 19. 5-(трет-Бутил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)никотинамид



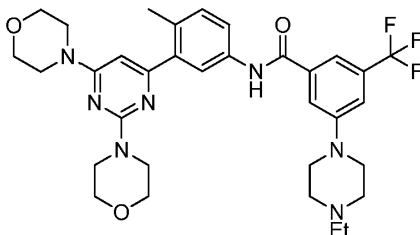
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,40-1,48 (м, 9H), 2,38 (с, 3H), 3,80 (с, 13 H) 6,58 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,41$ Гц, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,72 (д, $J=5,28$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=2,15$ Гц, 2H), 8,69 (д, $J=5,18$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,3, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 20. 3-((Диметиламино)метил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-5-(трифторметил)бензамид



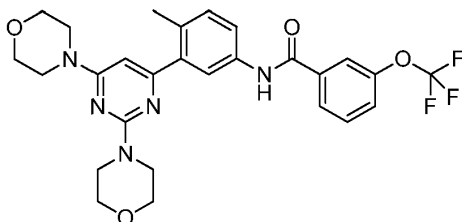
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 2,92 (с, 6H), 3,68-3,98 (м, 16H), 4,51 (с, 2H), 6,53 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,41$ Гц, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,93 (д, $J=2,15$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,43 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=585,3, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 21. N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид



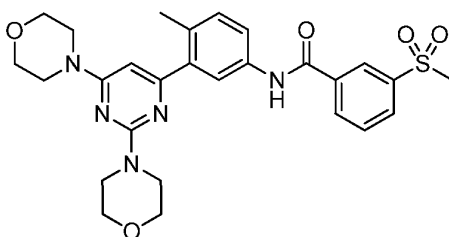
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (т, $J=7,34$ Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,70-3,93 (м, 15H), 6,52 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,66 (дд, $J=8,39$, 1,98 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,82 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=2,25$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=640,3, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 22. N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметоксифенил)бензамид



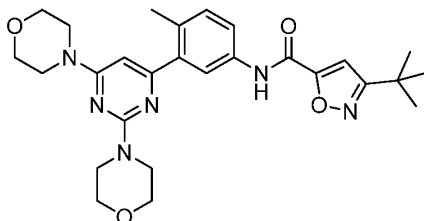
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 3,72-3,94 (м, 15H), 6,57 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,60-7,69 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=544,3, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 23. N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,65-4,06 (м, 16H), 6,58 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,81 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=538,3, комнатная температура=0,64 мин.

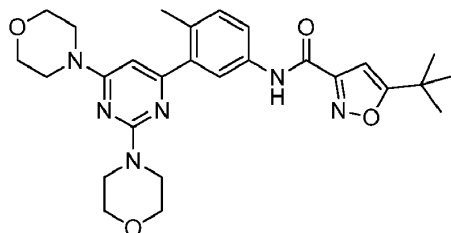
Пример 24. 3-(трет-Бутил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоксазол-5-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (с, 9H), 2,37 (с, 3H), 3,80 (м, 16H), 6,52 (с, 1H), 7,10 (с, 1H),

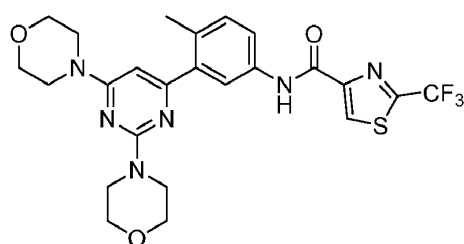
7,42 (д, J=5,28 Гц, 1H), 7,71 (д, J=5,28 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=507,3, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 25. 5-(трет-Бутил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоксазол-3-карбоксамид



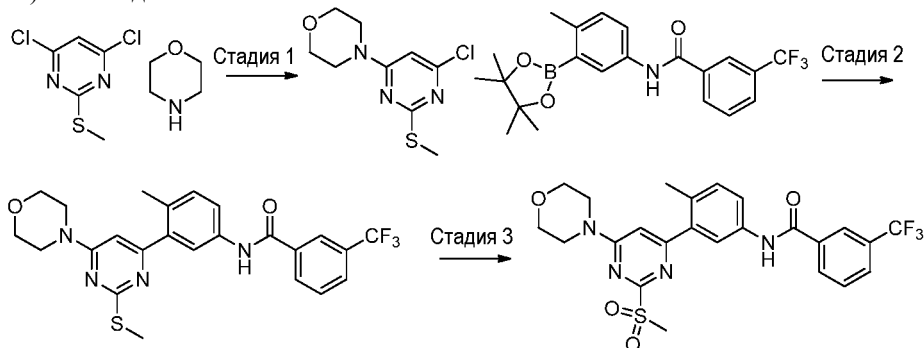
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,39 (с, 9H), 2,30 (с, 3H), 3,80 (м, 16H), 6,52 (м, 2H), 7,40 (д, J=5,28 Гц, 1H), 7,71 (д, J=5,28 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=507,3, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 26. N-(3-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=535,2, комнатная температура=0,78 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,71-4,00 (м, 16H), 6,57 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H).

Пример 27. N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



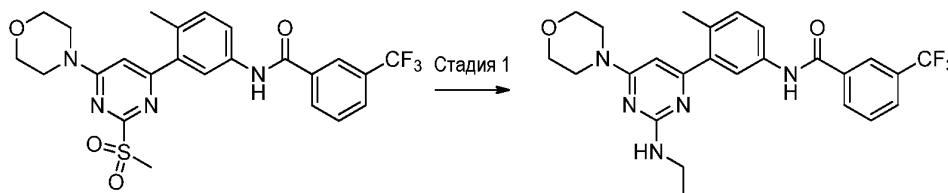
Стадия 1. К раствору 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидина (1,0 экв.) и триэтиламина (0,8 экв.) в EtOH (0,256M) при комнатной температуре одной порцией добавляли морфолин (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч; в это время образовывался осадок. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта. Осадок фильтровали и промывали EtOH. Выделяли 4-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)морфолин в виде белого твердого вещества с выходом 76%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=245,1, комнатная температура=0,73 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,05 экв.) в DME/2M карбонате натрия (3:1, 0,20M) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.). Реакционную смесь продували N₂ в течение 5 мин, сосуд герметизировали и подвергали микроволновому излучению в течение 10 мин при 120°C. ЖХ-МС показала полное образование целевого продукта. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Водный слой затем промывали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и 0-60% этилацетатом с градиентом. Выделяли N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде белого твердого вещества с выходом 60%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=489,1, комнатная температура=0,81 мин.

Стадия 3. К раствору N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,1M) порциями добавляли m-CPBA (2,2 экв.). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. По истечению этого времени ЖХ-МС показала полное окисление до целевого продукта. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 0,5M Na₂CO₃. Полученную эмульсию фильтровали через пад из целита, и осадок промывали DCM. Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 33%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=521,2, комнатная температура=0,97 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,36 (с, 3H), 3,68-3,81 (м, 9H), 4,03 (ушир.с, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,35 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,76-7,82 (м, 1H), 7,82-7,87 (м, 2H), 7,98 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 10,57 (с, 1H).

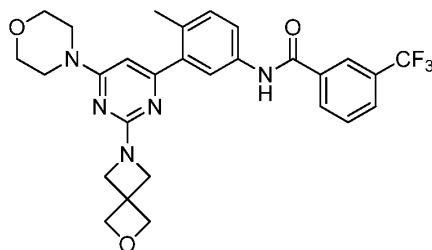
Пример 28. Синтез N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



Стадия 1. К раствору N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (1,0 экв.) в THF (0,20M) добавляли триэтиламин (3,5 экв.) и оставляли перемешиваться при 75°C в течение 48 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта. Летучие соединения удаляли в вакууме. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 21%. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,28 (т, J=7,24 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,52 (кв., J=6,65 Гц, 2H), 3,80 (ушир.с, 6H), 4,05 (ушир.с, 2H), 6,50 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,91 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,86 мин.

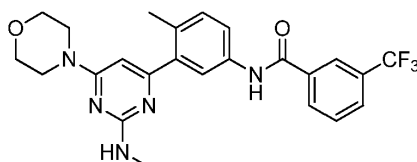
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 28, используя подходящие исходные вещества.

Пример 29. N-(4-метил-3-(6-морфолино-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



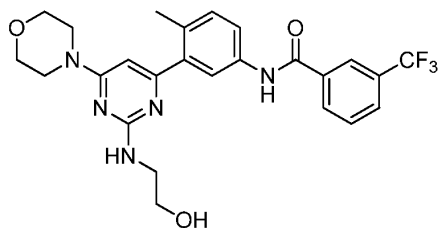
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=540,3, комнатная температура=0,81 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,36 (с, 3H), 3,69-3,83 (м, 12H), 4,44 (с, 4H), 6,51 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,92 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H).

Пример 30. N-(4-метил-3-(2-(метиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



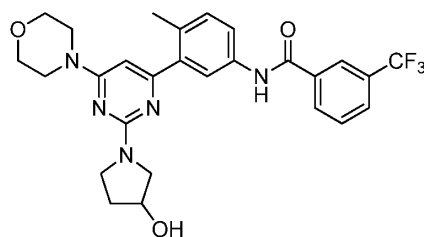
¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 3,80 (ушир.с, 6H), 4,08 (ушир.с, 2H), 6,50 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,71-7,78 (м, 1H), 7,91 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,3, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 31. N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



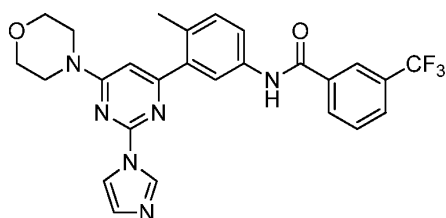
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,02-2,26 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 3,62-3,85 (м, 9H), 4,04 (ушир.с, 2H), 4,56 (ушир.с, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,92 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,3, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 32. N-(3-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



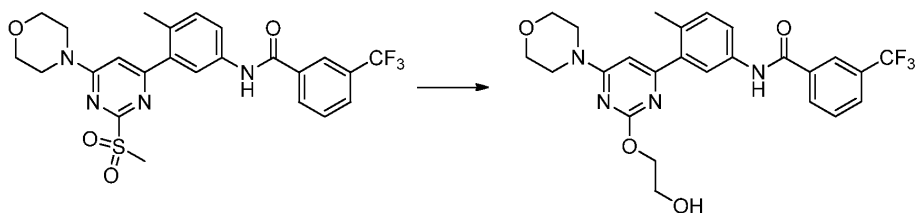
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,02-2,27 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 3,63-3,87 (м, 10H) 4,05 (ушир.с, 2H), 4,56 (ушир.с, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,92 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=528,3, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 33. N-(3-(2-(1H-имидазол-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,46 (с, 3H), 3,78-3,93 (м, 8H), 6,99 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,63 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,71-7,78 (м, 1H), 7,91 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 9,61 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=509,4, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 34. Синтез N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида

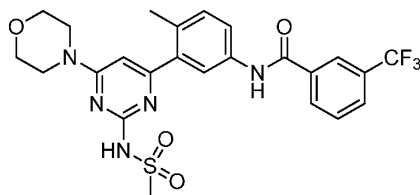


К раствору N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и этиленгликоля (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,10М) добавляли карбонат калия (1,0 экв.) и оставляли перемешиваться при 120°C в течение 24 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта. Летучие соединения удаляли в вакууме. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонамидо)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли ТФА с выходом 6%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=536,3, комнатная температура=0,80 мин, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,79-3,85 (м, 4H), 3,86-3,97 (м, 6H), 4,60-4,65 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,1, комнатная температура=0,73 мин.

Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описан-

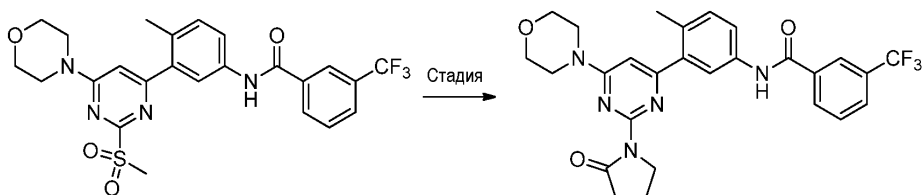
ным выше, используя подходящие исходные вещества.

Пример 35. N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонамидо)-6-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



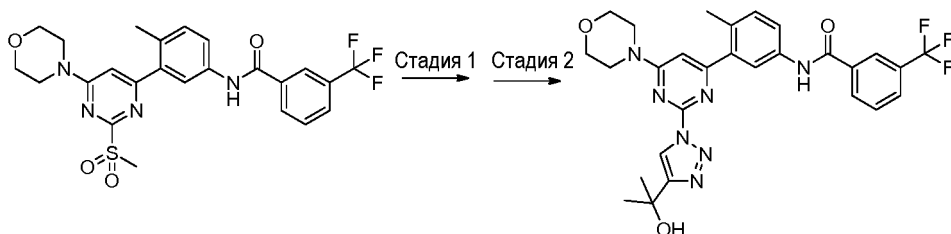
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=536,3, комнатная температура=0,80 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,76-3,83 (м, 4H), 3,86 (ушир.с, 4H), 6,50 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H), 7,84 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H).

Пример 36. Синтез N-(4-метил-3-(6-морфолино-2-(2-оксопирролидина-1-ил)пиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида



К раствору N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и пирролидин-2-она (2,0 экв.) в диоксане (0,10M) добавляли карбонат цезия (1,0 экв.) и оставляли перемешиваться при 120°C в течение 24 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта. Летучие соединения удаляли в вакууме. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(6-морфолино-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 12%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=526,3, комнатная температура=0,83 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,25 (кв., J=7,73 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,81 (т, J=8,02 Гц, 2H), 3,82-3,87 (м, 8H), 4,15 (т, J=7,43 Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,22 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H).

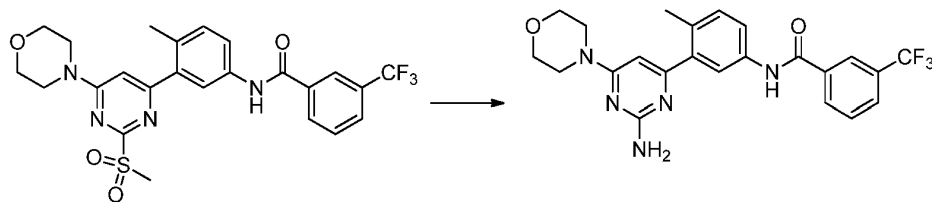
Пример 37. Синтез N-(3-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



Стадия 1. Раствор N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и азид натрия в ДМФ (0,2M) нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водой, затем водный слой разделяли и экстрагировали EtOAc ($\times 2$). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-(2-азидо-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида. Соединение использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,0/485,1, комнатная температура=0,96 мин.

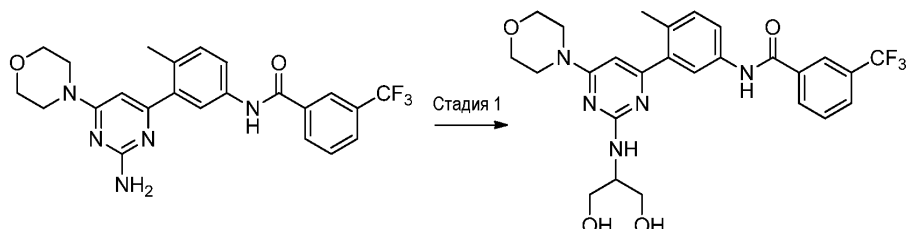
Стадия 2. К смеси N-(3-(2-азидо-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), 2-метилбут-3-ин-2-ола (5,0 экв.) и триэтиламина (2,0 экв.) в диоксане (0,25M) добавляли оксид меди(I) на угле (0,2 экв.). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 14%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,66 (с, 6H), 2,55 (с, 3H), 2,66 (с, 1H), 3,71-4,06 (м, 8H), 6,99 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,47-7,61 (м, 2H), 7,92-8,02 (м, 2H), 8,11 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,62 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=568,3, комнатная температура=0,96 мин.

Пример 38. Синтез N-(3-(2-амино-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



К раствору N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиридина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DMSO (0,05M) добавляли ацетат аммония (2 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(2-амино-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 23%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=458,0, комнатная температура=0,79 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,48 (с, 3H), 3,79 (ушир.с, 8H), 6,57 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,54-7,60 (м, 2H), 7,94 (д, J=8,61 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,02, 1,76 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H).

Пример 39. Синтез N-(3-(2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиридина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида

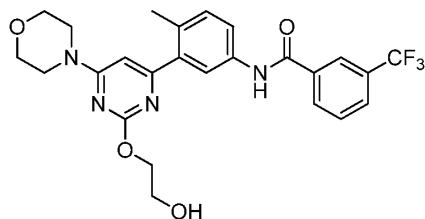


К раствору N-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)-6-морфолинопиридина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и 2-аминопропан-1, 3-диола (1,0 экв.) в ДМФ (0,05M) добавляли 60% гидрид натрия (1,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 28%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=532,1, комнатная температура=0,68 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,45 (с, 3H), 3,64-3,71 (м, 1H), 3,79 (с, 10H), 3,85-3,91 (м, 1H), 4,53-4,59 (м, 1H), 4,63-4,69 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 7,44 (д, J=7,43 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,02 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,96-8,01 (м, 3H), 8,16 (с, 1H).

Стадия 2. К раствору 4-(6-хлор-2-(метилтио)пиридина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в DCM (0,10M) порциями добавляли mCPBA (2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По истечению этого времени ЖХ-МС показала полное окисление до целевого продукта. Реакционную смесь разбавляли DCM (150 мл) и промывали 0,5M Na₂CO₃. Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Выделяли 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)морфолин с выходом 100%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=277,9, комнатная температура=0,49 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиридина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в диоксане (0,20M) добавляли этан-1,2-диол (90 экв.). К этому перемешиваемому раствору добавляли 60% NaNH (1,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивая в течение 24 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта. Реакционную смесь разделяли между NH₄Cl и EtOAc. Органические слои промывали насыщенным соевым раствором, водой, затем сушили над MgSO₄ фильтровали и концентрировали. Выделяли 2-((4-хлор-6-морфолинопиридин-2-ил)окси)этанол с выходом 75%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=260,0, комнатная температура=0,49 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl3>) δ м.д. 3,71-3,82 (м, 8H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,40-4,47 (м, 2H), 6,18-6,24 (м, 1H).

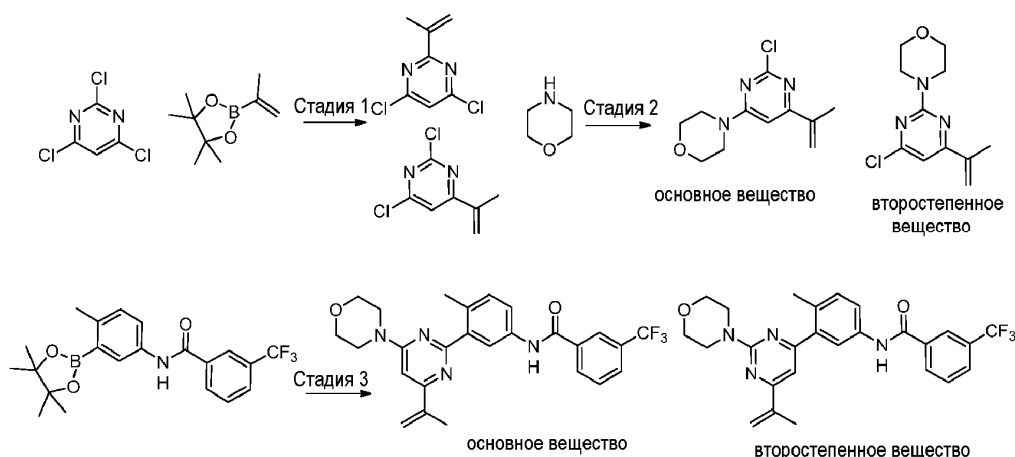
Пример 40. N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору 2-((4-хлор-6-морфолинопиридина-2-ил)окси)этанола (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,2M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил) бензамид в виде соли TFA с выходом 18%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,79-3,85 (м, 4H), 3,86-3,97 (м, 6H), 4,60-4,65 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,1, комнатная температура=0,73 мин.

Примеры 42 и 43. Синтез N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(проп-1-ен-2-ил)пириимидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида и N-(4-метил-3-(4-морфолино-6-(проп-1-ен-2-ил)пириимидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида

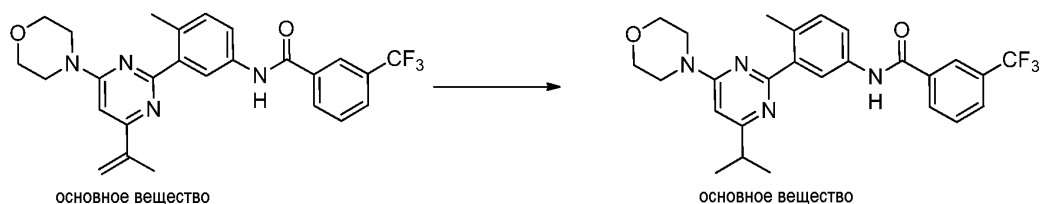


Стадия 1. К раствору 2,4,6-трихлорпириимидина (1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,05 экв.) в диоксане и 2M карбонате натрия (3:1, 0,31M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 45 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой разделяли и экстрагировали EtOAc ($\times 2$). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь региоизомеров использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=189,0/191,1, комнатная температура=0,92 мин два смещения.

Стадия 2. К раствору 2,4-дихлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пириимидина и 4,6-дихлор-2-(проп-1-ен-2-ил)пириимидина (всего 1,0 экв.) в трет-бутаноле (0,2M) добавляли морфолин (1,0 экв.), а затем N,N-диизопропилэтиламин (1,20 экв.). Полученную смесь нагревали до 120°C в течение 45 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. ЖХ-МС основное вещество (масса/заряд) (M+H)=240,1/242,1, комнатная температура=0,74 мин и второстепенное вещество (масса/заряд) (M+H)=240,1/242,1, 0,94 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(2-хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пириимидин-4-ил)морфолина и 4-(4-хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пириимидин-2-ил)морфолина (всего 1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,1 экв.) в диоксане и 2M карбонате натрия (4:1, 0,17M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,150 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли два региоизомера в порядке элюирования, основное вещество - N-(4-метил-3-(4-морфолино-6-(проп-1-ен-2-ил)пириимидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил) бензамид в виде соли TFA с выходом 4%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,13 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,69 (с, 8H), 5,38 (с, 1H), 6,15 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,72-7,84 (м, 2H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,22-8,34 (м, 2H), 10,48 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,2, комнатная температура=0,87 мин; и второстепенное вещество - N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(проп-1-ен-2-ил)пириимидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид 2% в виде соли TFA с выходом 2%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,11 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,75 (д, $J=4,70$ Гц, 8H), 5,45 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,73-7,87 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 8,21-8,35 (м, 2H), 10,49 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,2, комнатная температура=1,22 мин.

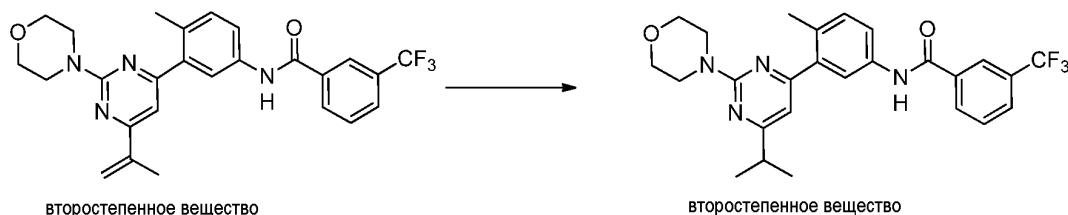
Пример 44. Синтез N-(3-(4-изопропил-6-морфолинопиримидина-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



Раствор N-(4-метил-3-(4-морфолино-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидина-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в метаноле (0,083М) дегазировали и снова наполняли аргоном (×3). К раствору затем добавляли Pd/C (1,00 экв.) и смесь дегазировали и снова наполняли водородом (×3). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре при положительном давлении в атмосфере водорода (баллонный) в течение 2 ч. Газообразный водород удаляли дегазированием и реакцию смесь снова наполняли аргоном. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме.

Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(4-изопропил-6-морфолинопиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 30%. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,29 (д, J=6,65 Гц, 6H), 2,38 (ушир.с, 3H), 2,91-3,07 (м, 1H), 3,71 (ушир.с, 8H), 7,27-7,47 (м, 1H), 7,74-7,88 (м, 2H), 7,93-8,01 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 10,54-10,70 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,4, комнатная температура=0,85 мин.

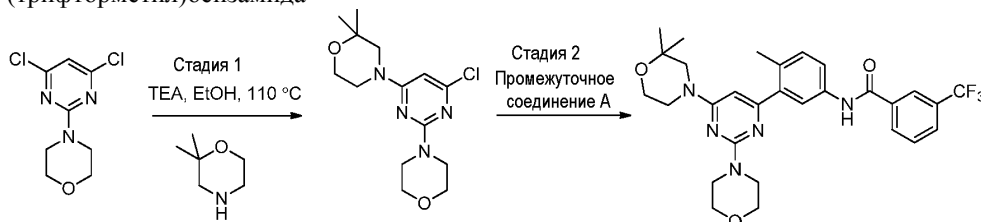
Пример 45. Синтез N-(3-(6-изопропил-2-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



Раствор N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в метаноле (0,083М) дегазировали и снова наполняли аргоном (×3). К раствору затем добавляли Pd/C (1,00 экв.) и смесь дегазировали и снова наполняли водородом (×3). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре при повышенном давлении в атмосфере водорода (баллонного) в течение 2 ч. Газообразный водород удаляли дегазированием, и реакцию смесь снова наполняли аргоном. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме.

Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций получали N-(3-(6-изопропил-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 43%. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,22 (д, J=6,65 Гц, 6H), 2,34 (с, 3H), 2,86 (дт, J=13,69, 6,85 Гц, 1H), 3,62-3,79 (м, 8H), 6,70 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,74-7,84 (м, 3H), 7,95 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,21-8,33 (м, 2H), 10,49 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,4, комнатная температура=1,09 мин.

Пример 46. Синтез N-(3-(6-(2,2-диметилморфолино)-2-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



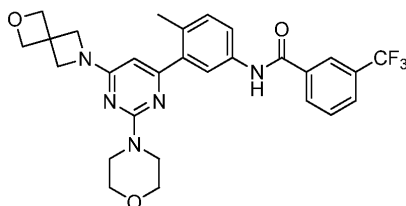
Стадия 1. Смесь 2,2-диметилморфолина (2,0 экв.), 4-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)морфолина (1 экв.) и триэтиламина (6 экв.) в EtOH (0,2М) нагревали до 110°C в течение 25 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Полученный раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением 4-(6-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)-2,2-диметилморфолина и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=313,2, комнатная температура=0,86 мин.

Стадия 2. Смесь 4-(6-хлор-2-морфолинопиримидина-4-ил)-2,2-диметилморфолина (1,0 экв.), N-(4-

метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.), карбоната натрия (2М, 8 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,5 экв.) в DME (0,1М) нагревали до 108°C в течение 13 мин в микроволновой печи. После удаления растворимой в DME части и концентрирования полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(6-(2,2-диметилморфолино)-2-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил) бензамид в виде соли TFA с выходом 36%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,08-1,18 (м, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,39-3,90 (м, 14H), 7,34 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 7,45-7,65 (м, 1H), 7,70-7,88 (м, 3H), 7,92-8,03 (м, 1H), 8,18-8,36 (м, 2H), 10,58 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=556,4, комнатная температура=0,87 мин.

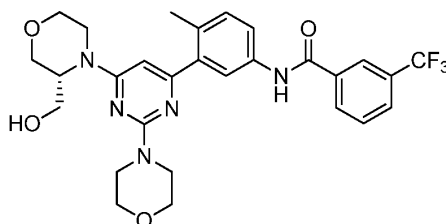
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным выше, используя подходящие исходные вещества.

Пример 47. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пириимидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



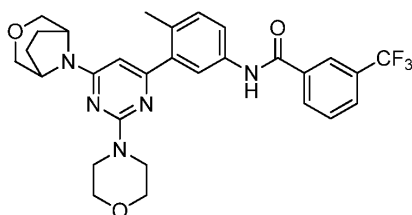
ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=540,2, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 48. (R)-N-(3-(6-(3-(гидроксиметил)морфолино)-2-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



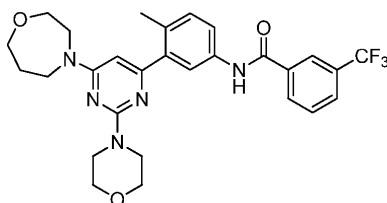
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 3,16 (ушир.с, 1H), 3,36-3,55 (м, 3H), 3,68 (д, $J=7,43$ Гц, 10H), 3,85-4,04 (м, 3H), 6,43 (ушир.с, 1H), 7,34 (д, $J=6,65$ Гц, 1H), 7,69-7,88 (м, 3H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20-8,35 (м, 2H), 10,57 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=558,3, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 49. N-(3-(6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,82-2,06 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,58-3,73 (м, 14H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,45-7,67 (м, 1H), 7,71-7,88 (м, 3H), 7,91-8,02 (м, 1H), 8,16-8,39 (м, 2H), 10,55 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=554,3, комнатная температура=0,85 мин.

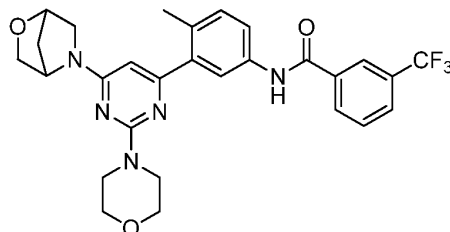
Пример 50. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пириимидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,85 (ушир.с, 2H), 2,30 (с, 3H), 3,58-3,80 (м, 16H), 7,35 (ушир.с, 1H), 7,44-7,69 (м, 1H), 7,72-7,90 (м, 3H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18-8,36 (м, 2H), 10,57 (ушир.с, 1H). ЖХ-

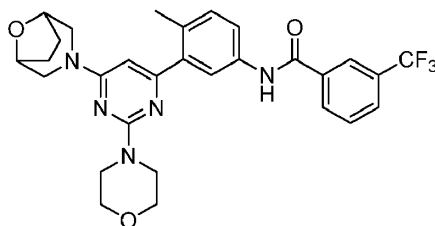
МС (масса/заряд) (M+H)=542,3, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 51. N-(3-(6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



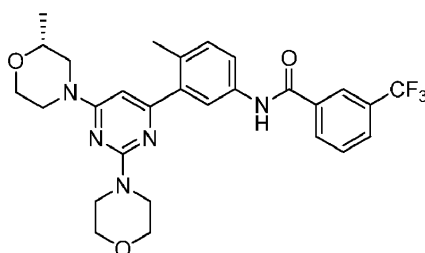
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=540,4, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 52. N-(3-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



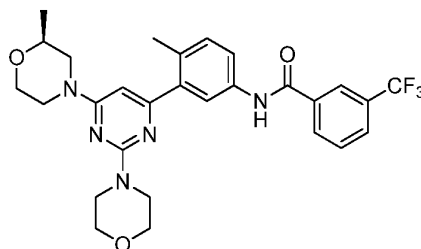
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,58-1,72 (м, 2H), 1,74-1,92 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,94-3,29 (м, 2H), 3,68 (д, J=7,04 Гц, 8H), 4,42 (ушир.с, 2H), 7,33 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,46-7,68 (м, 1H), 7,70-7,86 (м, 3H), 7,97 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,19-8,34 (м, 2H), 10,56 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=554,4, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 53. (R)-N-(4-метил-3-(6-(2-метилморфолино)-2-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



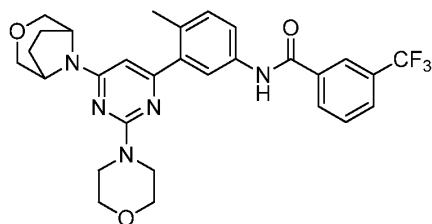
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,00-1,26 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,41-3,57 (м, 2H), 3,68 (д, J=8,61 Гц, 8H), 3,89 (д, J=10,96 Гц, 1H), 7,32 (ушир.с, 1H), 7,42-7,66 (м, 1H), 7,70-7,87 (м, 3H), 7,92-8,02 (м, 1H), 8,19-8,33 (м, 2H), 10,54 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,3, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 54. (S)-N-(4-метил-3-(6-(2-метилморфолино)-2-морфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



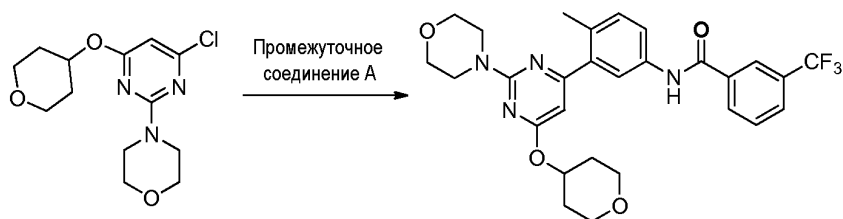
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,13 (д, J=6,26 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,52 (с, 2H), 3,41-3,61 (м, 2H), 3,68 (д, J=9,39 Гц, 8H), 3,90 (д, J=10,17 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,42-7,62 (м, 1H), 7,69-7,88 (м, 3H), 7,93-8,03 (м, 1H), 8,20-8,35 (м, 2H), 10,57 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,4, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 55. N-(3-(6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



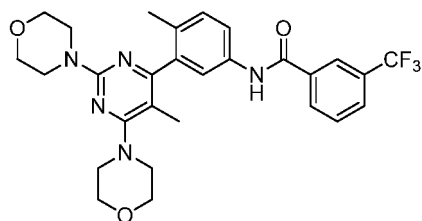
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,82-2,06 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,58-3,73 (м, 14H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,45-7,67 (м, 1H), 7,71-7,88 (м, 3H), 7,91-8,02 (м, 1H), 8,16-8,39 (м, 2H), 10,55 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=554,3, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 56. Синтез N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида



Смесь 4-(4-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиримидина-2-ил)морфолина (получен в соответствии с документом WO 2007/084786) (1,0 экв.), N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.), карбоната натрия (2М, 8 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,5 экв.) в DME (0,1М) нагревали до 108°C в течение 13 мин в микроволновой печи. После удаления растворимой в DME части и концентрирования полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(6-(2,2-диметилморфолино)-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метил-фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 44%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,59-1,71 (м, 2H), 1,95-2,09 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,64-3,72 (м, 10H), 3,80-3,91 (м, 2H), 5,24 (дт, J=8,71, 4,45 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,72-7,87 (м, 3H), 7,96 (д, J=7,43 Гц, 1H), 8,18-8,38 (м, 2H), 10,45 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,3, комнатная температура=0,96 мин.

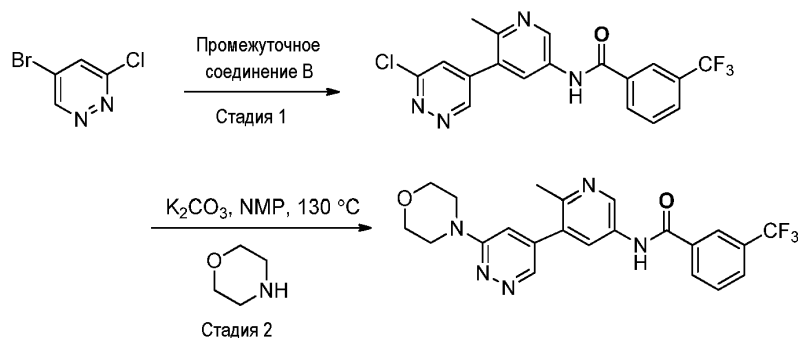
Пример 57. Синтез N-(4-метил-3-(5-метил-2,6-диморфолинопиримидина-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида



Стадия 1. К раствору 4-(4,6-дихлор-5-метилпиримидина-2-ил)морфолина в EtOH (0,15М) добавляли морфолин (2,0 экв.), а затем триэтиламин (4,00 экв.). Полученную смесь нагревали при микроволновом излучении при 125°C в течение 50 мин (2x25 мин). Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме с выходом 4,4'-(6-хлор-5-метилпиримидин-2,4-диил)диморфолина в виде белого твердого вещества с выходом 96%, которое использовали без дополнительной очистки в последующей реакции. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=299,1, комнатная температура=0,85 мин.

Стадия 2. К раствору 4,4'-(6-хлор-5-метилпиримидина-2,4-диил)диморфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,20 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,2М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,500 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 10 мин при микроволновом излучении. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(5-метил-2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 6%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,81 (с, 3H), 2,10 (ушир.с, 3H), 3,63 (ушир.с, 1H), 3,70 (д, J=3,91 Гц, 5H), 7,30 (ушир.с, 1H), 7,65-7,82 (м, 2H), 7,95 (д, J=7,43 Гц, 1H), 8,15-8,35 (м, 3H), 10,48 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,2, комнатная температура=0,85 мин.

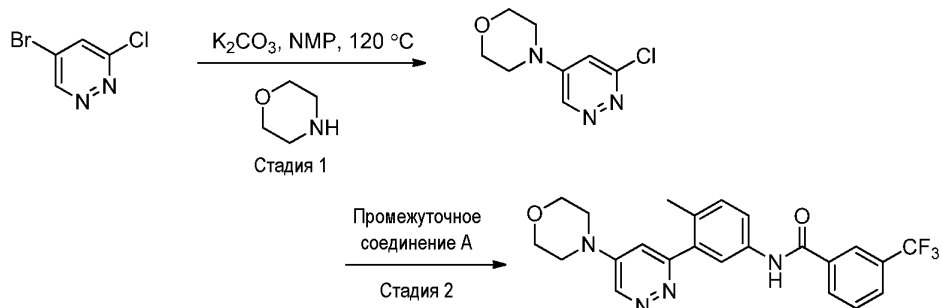
Пример 58. Синтез N-(6-метил-5-(6-морфолинопиридазин-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида



Стадия 1. Смесь 5-бром-3-хлорпиридазина (1,0 экв.), N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.), карбоната натрия (2М, 8 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,5 экв.) в DME (0,1М) нагревали до 108°C в течение 13 мин в микроволновой печи. После удаления растворимой в DME части и концентрирования, полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Летучие вещества удаляли испарением с применением роторного испарителя, а оставшийся водный раствор подщелачивали бикарбонатом натрия. Этот раствор экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением сырого N-(5-(6-хлорпиридазин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=393,1, комнатная температура=0,73 мин.

Стадия 2. Смесь N-(5-(6-хлорпиридазин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), морфолина (5 экв.) и карбоната калия (10 экв.) в NMP (0,15М) нагревали до 130°C в течение 18 ч на масляной бане. Реакционную смесь центрифугировали и растворимую часть удаляли от твердых веществ. Растворимую часть очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(6-метил-5-(6-морфолинопиридазин-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 1%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=444,2, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 59. Синтез N-(4-метил-3-(5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида



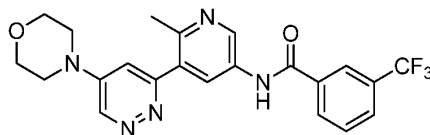
Стадия 1. Смесь 5-бром-3-хлорпиридазина (1,0 экв.), морфолина (1 экв.) и карбоната калия (6 экв.) в NMP (0,2М) нагревали до 110°C в течение 4 ч на масляной бане. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией с нормальной фазой. Объединенные фракции концентрировали и сушили в вакууме с получением сырого 4-(6-хлорпиридазин-4-ил)морфолина и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=200,0, комнатная температура=0,34 мин.

Стадия 2. Смесь 4-(6-хлорпиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), карбоната натрия (2М, 10 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,5 экв.) в DME (0,1М) нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновой печи.

После удаления растворимой в DME части и концентрирования полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 14%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,73-3,86 (м, 8H), 7,46 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,55-7,69 (м, 2H), 8,01-8,10 (м, 2H), 8,14 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,74 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=443,1, комнатная температура=0,74 мин.

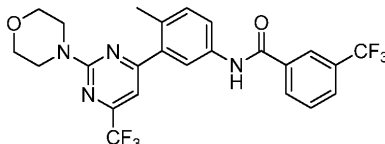
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным выше, используя подходящие исходные вещества.

Пример 60. N-(6-метил-5-(5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



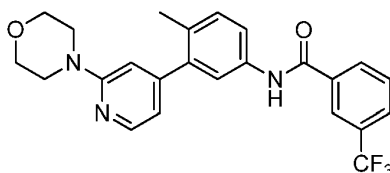
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,46 (с, 3H), 3,73-3,90 (м, 9H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,76-7,88 (м, 1H), 8,01 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,07 (д, $J=3,13$ Гц, 1H), 10,87 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=444,0, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 61. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

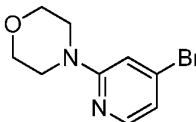


^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,40 (с, 3H), 3,65-3,85 (м, 8H), 7,19 (с, 1H), 7,35 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,75-7,83 (м, 1H), 7,87 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,22-8,34 (м, 2H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=511,2, комнатная температура=1,23 мин.

Пример 62. Синтез N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида

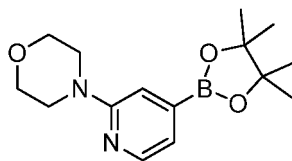


Синтез 4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолина



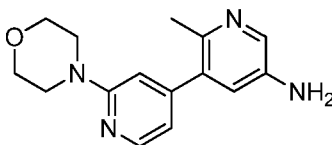
К раствору триэтиламина (1,0 экв.) и 2-фтор-4-бромпиридина (1,0 экв.) при комнатной температуре одной порцией добавляли морфолин (1,0 экв.), полученную смесь затем нагревали на масляной бане при 100°C в течение 66 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта (масса/заряд=244,9, комн.темп.=0,36 мин). Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолина в виде а светло-коричневого твердого вещества (>100%, примесь ТЕА). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=244,9, комнатная температура=0,36 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 3,39-3,55 (м, 4H), 3,59-3,75 (м, 4H), 6,87 (дд, $J=5,28, 1,37$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=5,48$ Гц, 1H).

Синтез 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина



4-(4-Бромпиридин-2-ил)морфолин (1,10 экв.), бис(пинаколато)дибор (1,0 экв.), ацетат калия (4,0 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 экв.) добавляли к круглодонной колбе, которую продували азот. Добавляли ДМФ (0,20M) и смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и продукт экстрагировали в EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество помещали на силикагель и очищали посредством ИСКО с получением 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина в виде светло-коричневой пены (56%). ^1H ЯМР (400 МГц, cdcl_3) δ м.д. 1,33 (с, 12H), 3,49-3,55 (м, 4H), 3,79-3,83 (м, 4H), 6,98 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 8,21 (д, $J=4,70$ Гц, 1H).

Синтез 2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-5-амина



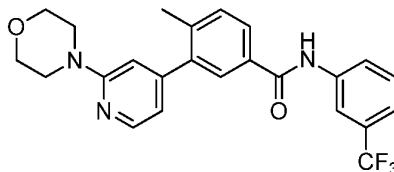
К раствору 5-бром-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.) и 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина (1,7 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (4:1, 0,14М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (DCM с метанолом с градиентом 0-20%). Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением 2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-амин с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=271,1$, комнатная температура=0,26 мин.

Синтез N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида.

К раствору 4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,2 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,08М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 16%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=442,3$, комнатная температура=0,76 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 3,44-3,59 (м, 5H), 3,64-3,87 (м, 22H), 6,82 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,27-7,41 (м, 1H), 7,67-7,82 (м, 3H), 7,90-8,03 (м, 1H), 8,17 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 10,40-10,61 (м, 1H).

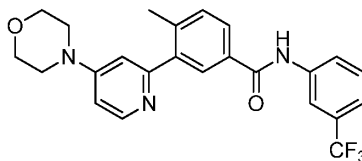
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 62, используя подходящие исходные вещества.

Пример 63. 4-Метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



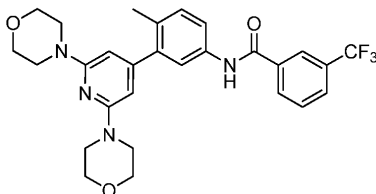
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,28-2,38 (м, 3H), 3,50-3,58 (м, 5H), 3,61-3,93 (м, 36H), 6,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 6,97 (ушир.с, 1H), 7,37-7,69 (м, 6H), 7,89 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=7,83, 1,57$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 10,50 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=442,3$, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 64. 4-Метил-3-(4-морфолинопиридин-2-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,36 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 7,27 (дд, $J=7,24, 2,54$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 8,03-8,10 (м, 2H), 8,14 (дд, $J=8,02, 1,76$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,36 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 10,50-10,65 (м, 1H), 13,75 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=442,3$, комнатная температура=0,74 мин.

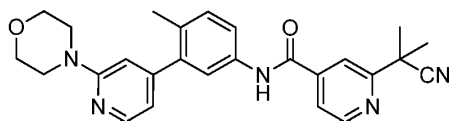
Пример 65. N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,14-2,27 (м, 3H), 3,28-3,51 (м, 8H), 3,54-3,82 (м, 8H), 5,97-6,12 (м, 2H), 7,21-7,33 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,68-7,74 (м, 1H), 7,78 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H),

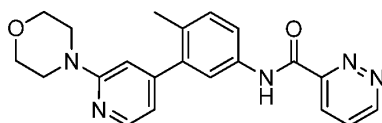
8,17-8,27 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 10,36-10,50 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=527,4, комнатная температура=1,04 мин.

Пример 66. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



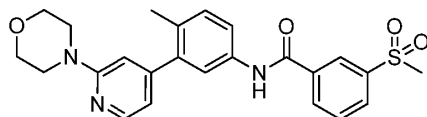
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 3,45-3,61 (м, 4H), 3,67-3,79 (м, 4H), 6,81 (д, J=5,48 Гц, 1H), 6,98 (ушир.с, 1H), 7,35 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,73 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,81 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=442,4, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 67. N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)пиридазин-3-карбоксамид



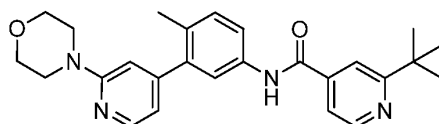
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,17-2,34 (м, 3H), 3,49-3,65 (м, 4H), 3,69-3,82 (м, 4H), 6,88 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,27-7,44 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 2H), 7,98 (дд, J=8,61, 5,09 Гц, 1H), 8,13-8,22 (м, 1H), 8,27-8,37 (м, 1H), 9,38-9,55 (м, 1H), 11,03-11,24 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=376,3, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 68. N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



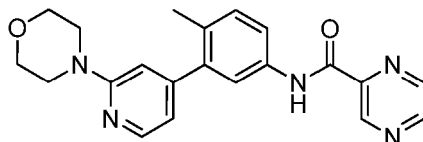
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,17-2,30 (м, 3H), 3,23-3,35 (м, 3H), 3,52-3,64 (м, 4H), 3,69-3,85 (м, 4H), 6,85 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,06 (ушир.с, 1H), 7,35 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,65-7,79 (м, 2H), 7,79-7,89 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 2H), 8,29 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 10,50-10,65 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=452,1, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 69. 2-(трет-Бутил)-N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



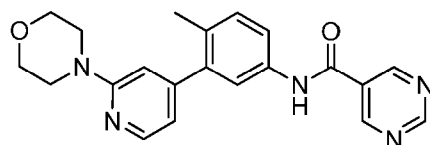
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,29-1,42 (м, 9H), 2,25 (с, 3H), 3,51-3,65 (м, 4H), 3,69-3,81 (м, 4H), 6,85 (д, J=5,48 Гц, 1H), 6,95-7,13 (м, 1H), 7,35 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,59-7,78 (м, 3H), 7,86 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,48 Гц, 1H), 8,72 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,52 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=431,3, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 70. N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид



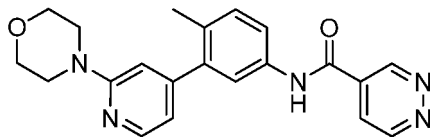
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,18-2,31 (м, 3H), 3,48-3,65 (м, 4H), 3,68-3,83 (м, 4H), 6,85 (д, J=5,48 Гц, 1H), 6,95-7,13 (м, 1H), 7,27-7,39 (м, 1H), 7,79-7,92 (м, 2H), 8,05-8,22 (м, 1H), 8,81 (дд, J=2,35, 1,57 Гц, 1H), 8,94 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,23-9,37 (м, 1H), 10,79 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=376,2, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 71. N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)пиримидин-5-карбоксамид



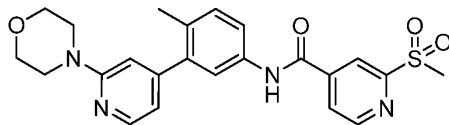
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,19-2,28 (м, 3H), 3,49-3,63 (м, 4H), 3,68-3,81 (м, 4H), 6,85 (д, J=5,48 Гц, 1H), 6,97-7,12 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,65-7,78 (м, 2H), 8,11 (дд, J=5,28, 2,15 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,48 Гц, 1H), 9,50 (дд, J=5,48, 0,78 Гц, 1H), 9,64 (д, J=0,78 Гц, 1H), 10,68-10,86 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=376,2, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 72. N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксаимид



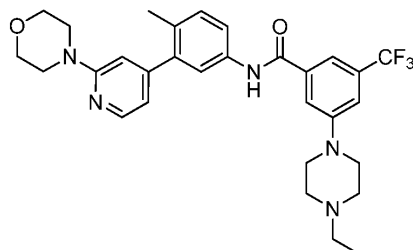
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,19-2,29 (м, 3H), 3,58 (д, J=3,91 Гц, 4H), 3,67-3,82 (м, 4H), 6,83 (д, J=5,09 Гц, 1H), 7,03 (ушир.с, 1H), 7,29-7,42 (м, 1H), 7,64-7,76 (м, 2H), 8,10-8,24 (м, 1H), 9,27 (с, 2H), 9,37 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=376,2, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 73. N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



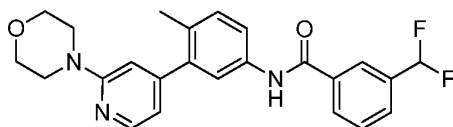
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,18-2,34 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,47-3,63 (м, 4H), 3,69-3,84 (м, 4H), 6,72-6,88 (м, 1H), 6,95-7,07 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,48 Гц, 1H), 8,20-8,26 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,94-9,05 (м, 1H), 10,75-10,90 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=453,3, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 74. 3-(4-Этилпиперазин-1-ил)-N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид



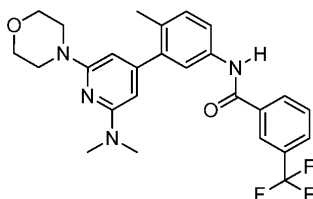
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,27 (т, J=7,24 Гц, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 3,13 (д, J=8,22 Гц, 5H), 3,18-3,28 (м, 3H), 3,44-3,56 (м, 6H), 3,61 (д, J=6,26 Гц, 3H), 3,66-3,81 (м, 6H), 4,11 (д, J=8,61 Гц, 3H), 6,76 (д, J=5,09 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,65 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,75-7,81 (м, 2H), 8,18 (д, J=5,48 Гц, 1H), 9,72 (ушир.с, 1H), 10,42 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=554,4, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 75. 3-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,54 (с, 1H), 3,46-3,63 (м, 4H), 3,66-3,82 (м, 4H), 6,84 (д, J=5,09 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,03 (ушир.с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,62-7,84 (м, 4H), 8,06-8,20 (м, 3H), 10,46 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=424,1, комнатная температура=0,73 мин.

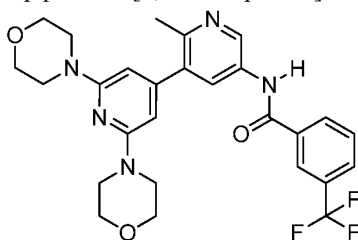
Пример 76. N-(3-(2-(диметиламино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,21 (с, 3H), 2,99 (с, 6H), 3,30-3,49 (м, 4H), 5,89 (д, J=19,95 Гц, 2H), 7,12-7,32 (м, 1H), 7,63-7,84 (м, 2H), 7,90-8,04 (м, 1H), 8,17-8,35 (м, 2H), 10,30-10,53 (м, 1H). ЖХ-МС

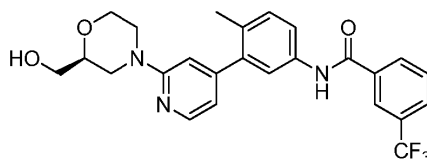
(масса/заряд) (M+H) 485,4, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 77. N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



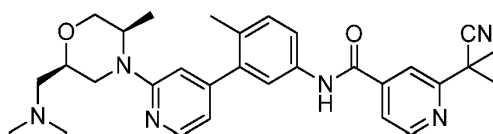
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,13-2,32 (м, 1H), 2,54-2,66 (м, 2H), 3,54-3,70 (м, 9H), 7,65-8,11 (м, 4H), 7,83-8,02 (м, 3H), 8,26 (с, 3H), 8,76-8,94 (м, 1H), 10,53-10,79 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H) 528,3, комнатная температура=0,8 мин.

Пример 78. (S)-N-(3-(2-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



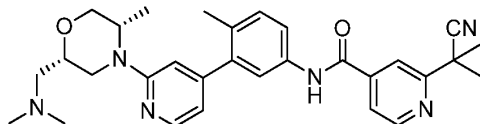
^1H ЯМР (400 МГц, $<cd3od>$) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,13 (т, J=11,54 Гц, 1H), 3,60-3,73 (м, 3H), 3,77 (тд, J=11,74, 2,74 Гц, 1H), 4,02 (д, J=13,30 Гц, 1H), 4,11 (д, J=12,91 Гц, 2H), 7,02 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,81 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,04 (д, J=6,26 Гц, 1H), 8,20 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,3, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 79. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((2R,5R)-2-((диметиламино)метил)-5-метилморфолино)пиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



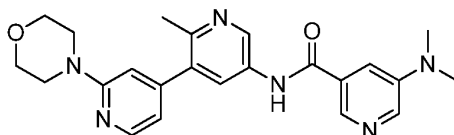
^1H ЯМР (400 МГц, $<dmsd>$) δ м.д. 1,18 (д, J=6,26 Гц, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,81 (ушир.с, 6H), 3,11 (ушир.с, 1H), 3,43 (дд, J=13,69, 4,70 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=11,74, 2,35 Гц, 1H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,91 (д, J=12,91 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=11,93, 3,33 Гц, 1H), 4,22-4,31 (м, 1H), 4,37 (д, J=10,56 Гц, 1H), 6,70 (д, J=5,09 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,62-7,76 (м, 2H), 7,80-7,88 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,80 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,56-10,66 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=513,5, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 80. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((2S,5S)-2-((диметиламино)метил)-5-метилморфолино)пиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $<dmsd>$) δ м.д. 1,14 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,75-2,89 (м, 7H), 3,23-3,36 (м, 2H), 3,79-3,85 (м, 2H), 3,92 (т, J=9,78 Гц, 1H), 4,11 (д, J=12,52 Гц, 1H), 4,40 (д, J=6,26 Гц, 1H), 6,68 (д, J=5,48 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,64-7,72 (м, 2H), 7,84 (д, J=4,70 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,18 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,79 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,57 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=513,4, комнатная температура=0,57 мин.

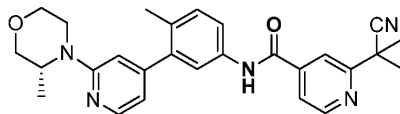
Пример 81. 5-(Диметиламино)-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)никотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $<dmsd>$) δ м.д. 2,49 (с, 9H), 3,50-3,62 (м, 4H), 3,68-3,77 (м, 4H), 6,86 (д, J=5,48 Гц,

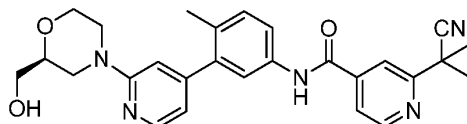
1H), 7,07 (с, 1H), 7,87 (ушир.с, 1H), 8,18 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,48 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,74 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,97 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,96 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=419,3, комнатная температура=0,37 мин.

Пример 82. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



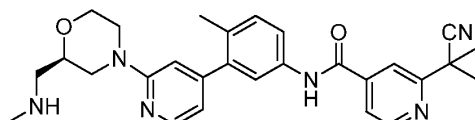
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=456,3, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 83. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



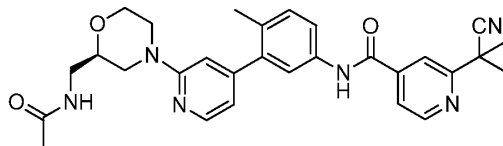
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,76 (т, J=11,35 Гц, 1H), 2,99 (т, J=10,96 Гц, 1H), 3,36-3,66 (м, 4H), 3,96 (дд, J=11,54, 2,15 Гц, 1H), 4,07 (д, J=12,91 Гц, 1H), 4,19 (д, J=12,52 Гц, 1H), 6,81 (д, J=5,09 Гц, 1H), 6,99 (ушир.с, 1H), 7,34 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,48 Гц, 1H), 8,80 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,1, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 84. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-(2-((метиламино)метил)морфолино)пиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



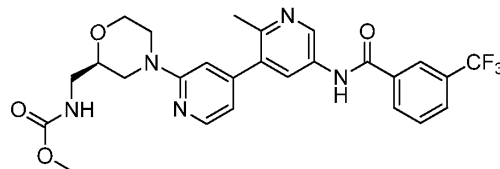
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 7H), 2,22 (с, 3H), 2,58 (т, J=5,28 Гц, 3H), 2,62-2,73 (м, 2H), 2,87-2,99 (м, 1H), 3,00-3,22 (м, 2H), 3,76-3,87 (м, 2H), 4,01 (д, J=11,35 Гц, 1H), 4,11 (д, J=12,52 Гц, 1H), 4,26 (д, J=12,13 Гц, 1H), 6,72 (д, J=5,09 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,33 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,61-7,72 (м, 2H), 7,84 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,80 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,57 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,3, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 85. (R)-N-(3-(2-(2-(ацетамидометил)морфолино)пиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



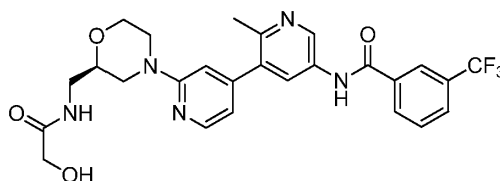
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=513,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 86. (R)-метил((4-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)морфолин-2-ил)метил)карбамат



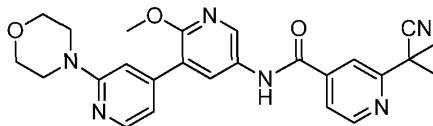
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=530,2, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 87. (R)-N-(2'-(2-((2-гидроксиацетидамидо)метил)морфолино)-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



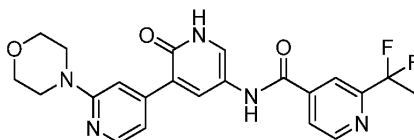
К раствору (S)-2-гидрокси-N-(морфолин-2-илметил)ацетамида (1,0 экв.) и N-(2'-фтор-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (2,0 экв.) в NMP (0,13M) добавляли карбонат калия (6,0 экв.). Смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали и очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (R)-N-(2'-(2-((2-гидроксиацетида)метил)морфолино)-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (5%, 99% очистка с помощью LC) в виде белого кристаллического твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=530,1, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 88. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2-метокси-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



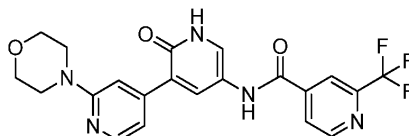
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 3,53 (т, J=4,30 Гц, 4H), 3,67-3,76 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 6,98 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,15 (ушир.с, 1H), 7,88 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,11-8,23 (м, 2H), 8,58 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,82 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,73 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=459,2, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 89. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2'-морфолино-2-оксо-1,2-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



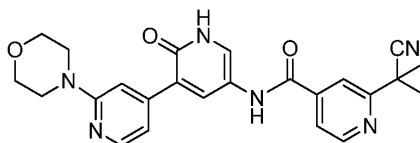
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,94-2,12 (м, 3H), 3,54 (д, J=4,70 Гц, 4H), 3,68-3,79 (м, 4H), 7,19 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,56 (ушир.с, 1H), 8,00 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,04-8,15 (м, 3H), 8,17 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=442,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 90. N-(2'-морфолино-2-оксо-1,2-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



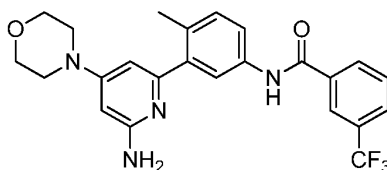
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,53 (д, J=4,30 Гц, 4H), 3,68-3,77 (м, 4H), 7,17 (д, J=4,70 Гц, 1H), 7,52 (ушир.с, 1H), 8,00-8,14 (м, 3H), 8,17 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,00 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=446,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 91. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2'-морфолино-2-оксо-1,2-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



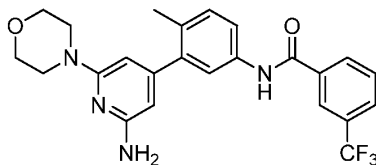
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 3,69-3,79 (м, 4H), 7,05-7,21 (м, 1H), 7,50 (ушир.с, 1H), 7,84 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,03 (ушир.с, 1H), 8,06-8,15 (м, 2H), 8,81 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,45 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=445,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 92. N-(3-(6-амино-4-морфолинопиридин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



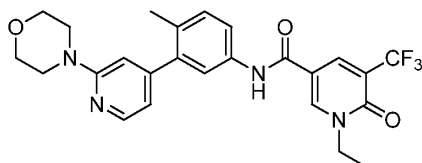
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 3,49-3,60 (м, 4H), 3,75-3,86 (м, 4H), 6,07 (д, J=2,35 Гц, 1H), 6,61 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,70-7,79 (м, 1H), 7,87-7,96 (м, 2H), 8,21 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=447,2, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 93. N-(3-(2-амино-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



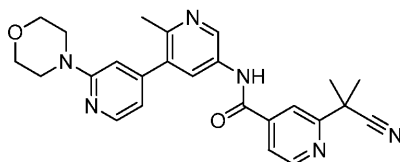
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,44-3,55 (м, 4H), 3,80-3,88 (м, 4H), 6,13-6,24 (м, 1H), 7,34 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,69-7,81 (м, 2H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=447,2$, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 94. 1-Этил-N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,61-3,74 (м, 4H), 3,80-3,94 (м, 4H), 4,16 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,74$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=487,2$, комнатная температура=0,72 мин.

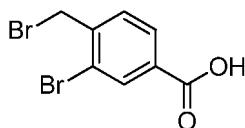
Пример 95. Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-5-ил)изоникотинамида



К 0,2М раствору 2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-5-амину (1,0 экв.) в ДМФ добавляли 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновую кислоту (1,0 экв.), EDC-HCl (1,1 экв.) и аза-НОВт (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали через шприцевой фильтр и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид в виде соли TFA с выходом 51%.

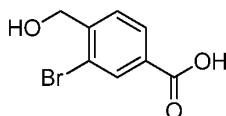
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,47 (ушир.с, 3H), 3,45-3,63 (м, 4H), 3,64-3,79 (м, 4H), 6,84 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 7,03 (ушир.с, 1H), 7,87 (дд, $J=5,09, 1,17$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,14 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,92 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,90 (с, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=443,2$, комнатная температура=0,50 мин.

Синтез 3-бром-4-(бромметил)бензойной кислоты



К раствору 3-бром-4-метилбензойной кислоты (1,0 экв.) и AIBN (0,05 экв.) в трифтортолуоле (0,28М) добавляли NBS (1,1 экв.). Смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали NaCl (насыщ.), сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали с получением 3-бром-4-(бромметил)бензойной кислоты с выходом 60%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=294,8 (MH^+), комнатная температура=0,80 мин.

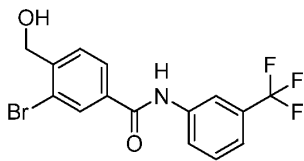
Синтез 3-бром-4-(гидроксиметил)бензойной кислоты



К раствору полученной 3-бром-4-(бромметил)бензойной кислоты (1,0 экв.) в воде (0,56М) при 95°C добавляли карбонат калия K_2CO_3 (5,0 экв.). Гомогенную реакционную смесь перемешивали при 95°C на масляной бане в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали 6М HCl, разбавляли EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество использовали в следующей стадии.

LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=294,8 (MH^+), комнатная температура=0,80 мин.

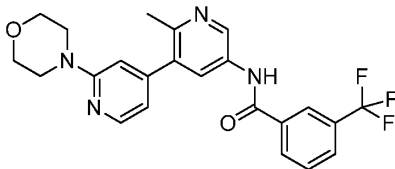
Синтез 3-бром-4-(гидроксиметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида



EDC (1,3 экв.) добавляли к раствору 3-бром-4-(гидроксиметил)бензойной кислоты (1,0 экв.), 3-(трифторметил)анилина (1,1 экв.), HOAt (1,3 экв.) в ДМФ (0,43М). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты последовательно промывали 1М водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи ISCO (50%EtOAc/гептан) с получением 3-бром-4-(гидроксиметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 35%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=374,0 (MH^+), комнатная температура=0,93 мин.

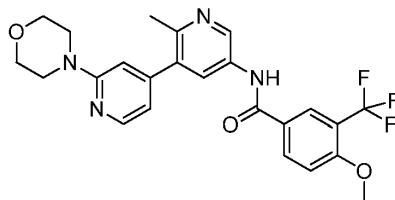
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 95, используя подходящие исходные вещества.

Пример 96. N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



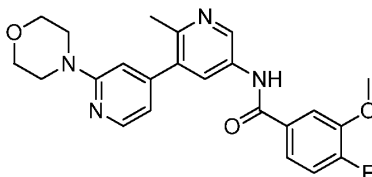
^1H ЯМР (400 МГц, $<dmso>$) δ м.д. 2,47 (ушир.с, 3H), 3,49-3,59 (м, 4H), 3,67-3,75 (м, 4H), 6,85 (д, $J=4,65$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,81 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=7,87$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=5,67$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,96 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 10,82 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=443,3, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 97. 4-Метокси-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



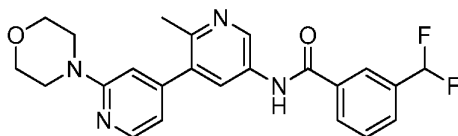
^1H ЯМР (400 МГц, $<cd3od>$) δ м.д. 2,60 (с, 3H), 3,63-3,73 (м, 4H), 3,81-3,91 (м, 4H), 4,01 (с, 3H), 6,98-7,06 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 8,22-8,33 (м, 2H), 8,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,04 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,3, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 98. 4-Фтор-3-метокси-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $<cd3od>$) δ м.д. 2,59 (с, 3H), 3,62-3,73 (м, 4H), 3,81-3,91 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 7,01 (дд, $J=6,06, 0,98$ Гц, 1H), 7,20-7,33 (м, 2H), 7,60 (ддд, $J=8,41, 4,11, 2,35$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=8,02, 2,15$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,02 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=423,3, комнатная температура=0,51 мин.

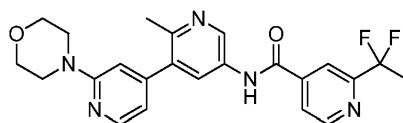
Пример 99. 3-(Дифторметил)-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $<cd3od>$) δ м.д. 2,59 (с, 3H), 3,65-3,70 (м, 4H), 3,84-3,89 (м, 4H), 6,75 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,03 (д, $J=3,13$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,81 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,11-8,16 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд)

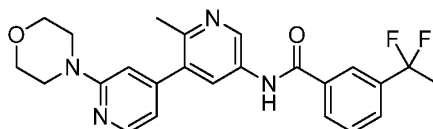
(M+H)=425,1, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 100. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



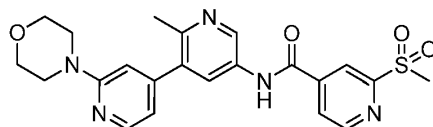
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,05 (т, J=18,78 Гц, 3H), 2,59 (с, 3H), 3,67-3,73 (м, 4H), 3,84-3,91 (м, 4H), 7,05 (дд, J=6,26, 1,17 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 8,00 (д, J=3,91 Гц, 1H), 8,13 (д, J=6,26 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,98 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=440,1, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 101. 3-(1,1-Дифторэтил)-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



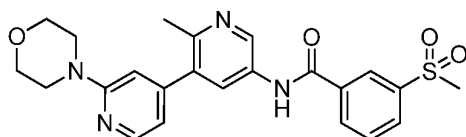
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,99 (т, J=18,39 Гц, 3H), 2,60 (с, 3H), 3,66-3,71 (м, 4H), 3,84-3,89 (м, 4H), 7,03 (дд, J=6,26, 1,17 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,81 (д, J=7,43 Гц, 1H), 8,09 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,26 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=439,1, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 102. N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



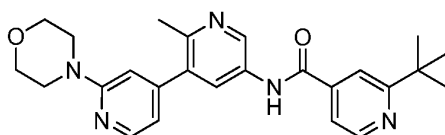
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsod>) δ м.д. 3,27-3,42 (м, 3H), 3,48-3,64 (м, 4H), 3,67-3,84 (м, 4H), 6,90 (д, J=5,09 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 8,10-8,34 (м, 3H), 8,57 (с, 1H), 8,99 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,04 (д, J=5,09 Гц, 1H), 11,19 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=454,2, комнатная температура=0,40 мин.

Пример 103. N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(метилсульфонил)бензамид



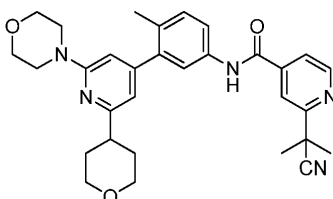
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsod>) δ м.д. 2,53 (с, 3H), 3,45-3,63 (м, 4H), 3,66-3,82 (м, 4H), 5,67 (ушир.с, 1H), 6,81-6,96 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,87 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,13-8,26 (м, 2H), 8,27-8,37 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 9,00-9,13 (м, 1H), 10,96-11,11 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=453,2, комнатная температура=0,43 мин.

Пример 104. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



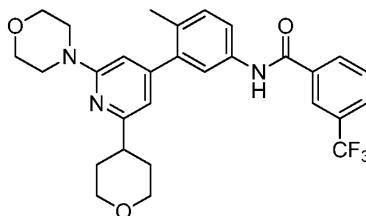
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsod>) δ м.д. 1,38 (с, 9H), 2,51-2,54 (м, 3H), 3,52-3,63 (м, 4H), 3,68-3,79 (м, 4H), 6,85-6,97 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,74 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 8,23 (д, J=5,48 Гц, 1H), 8,25-8,30 (м, 1H), 8,77 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,00-9,06 (м, 1H), 10,98 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=432,3, комнатная температура=0,46 мин.

Пример 106. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



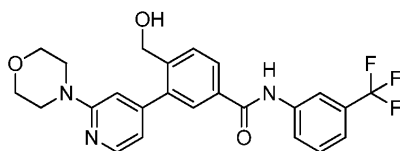
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 1,85-2,01 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,02-3,17 (м, 1H), 3,48-3,61 (м, 2H), 3,65-3,76 (м, 3H), 3,80-3,92 (м, 4H), 4,01-4,14 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,73-7,86 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=526,3, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 107. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81-2,02 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,05-3,18 (м, 1H), 3,45-3,62 (м, 2H), 3,66-3,75 (м, 4H), 3,81-3,91 (м, 4H), 4,03-4,15 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,69-7,83 (м, 2H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=526,2, комнатная температура=0,86 мин.

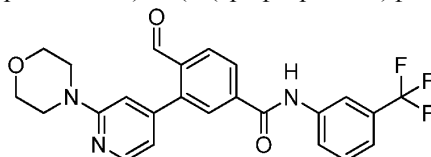
Пример 108. 4-(Гидроксиметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



Следовали способу, который использовали для получения примера 62, используя 3-бром-4-(гидроксиметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид и 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина с получением 4-(гидроксиметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 91%.

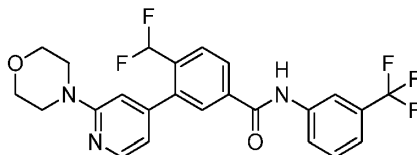
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,61-3,73 (м, 4H), 3,83-3,90 (м, 4H), 4,63 (с, 2H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H), 7,53-7,60 (м, 1H), 7,75-7,82 (м, 1H), 7,91-7,99 (м, 2H), 8,04-8,13 (м, 2H), 8,14-8,19 (м, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=458,1 (MH^+), комнатная температура=0,73 мин.

4-Формил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



MnO_2 (8,0 экв.) добавляли в раствор 4-(гидроксиметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,05M). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 4-формил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 100%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=456,1 (MH^+), комнатная температура=0,76 мин.

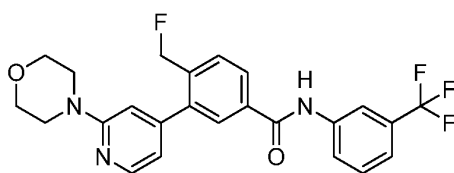
Пример 109. 4-(Дифторметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



К охлажденному раствору 4-формил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида (1,0 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (0,05M), трифторид(диэтиламино) серы (3,5 экв.) добавляли при интенсивном перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали через Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(дифторметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 12%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,65 (с, 1H), 3,63-3,73 (м, 4H), 3,80-3,90 (м, 4H), 6,70-7,05 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,53-7,61 (м, 1H), 7,91-7,99 (м, 2H), 8,01-8,05 (м, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 8,15-8,23 (м, 2H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=478,1 (MH^+), комнатная температура=0,85 мин.

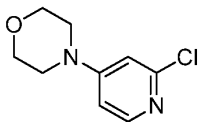
Пример 110. Синтез 4-(фторметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида



К охлажденному раствору 4-(дифторметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида (1,0 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (0,05M) порциями добавляли трифторид(диэтиламино)серы (3,5 экв.) при интенсивном перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали через Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(фторметил)-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 16%.

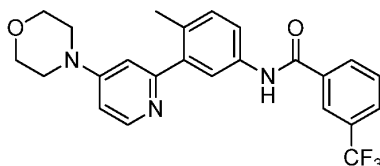
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,68 (д, $J=5,09$ Гц, 4H), 3,86 (д, $J=5,09$ Гц, 4H), 5,40 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,41-7,48 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 1H), 7,77-7,83 (м, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 7,99-8,04 (м, 1H), 8,07-8,19 (м, 3H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=460,1 (MH^+), комнатная температура=0,85 мин.

Синтез 4-(2-хлорпиридин-4-ил)морфолина



К раствору триэтиламина (1,0 экв.) и 2,4-дихлорпиридина (1,0 экв.) при комнатной температуре одной порцией добавляли морфолин (1,0 экв.), полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 45 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта ($M+H=199$, комн.темп.=0,29 мин, основное вещество) и нежелательного изомера ($M+H=199$, комнатная температура=0,33 мин, второстепенное вещество). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством ISCO с получением 4-(2-хлорпиридин-4-ил)морфолина в виде светло-коричневого твердого вещества (28%). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H=299,0$, комнатная температура=0,29 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,18-3,37 (м, 4H), 3,72-3,91 (м, 4H), 6,51-6,61 (м, 1H), 6,61-6,69 (м, 1H), 8,05 (д, $J=6,26$ Гц, 1H).

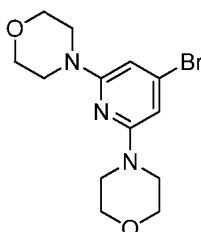
Пример 111. N-(4-метил-3-(4-морфолинопиридин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору 4-(2-хлорпиридин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,2 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,08M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(4-морфолинопиридин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 16%.

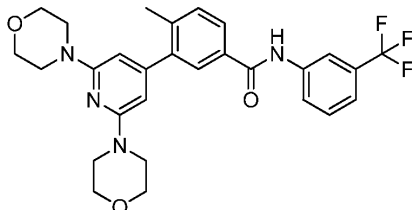
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 2,17-2,30 (м, 3H), 7,17-7,29 (м, 2H), 7,44 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,74-7,86 (м, 2H), 7,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,17-8,41 (м, 3H), 10,68 (с, 1H), 13,74 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H=442,3$, комнатная температура=0,73 мин.

Синтез 4,4'-(4-бромпиридин-2,6-диил)диморфолина



К раствору морфолина (5,0 экв.) и 4-бром-2,6-дихлорпиридина (1,0 экв.) в ДМФ (0,275М) добавляли карбонат цезия (2,0 экв.). Смесь нагревали при 100°C в течение 45 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование нескольких продуктов, включая целевой продукт (M+N=288, комнатная температура=0,87 мин). Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме с получением прозрачной пены. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали посредством ISCO с получением 4,4'-(4-бромпиридин-2,6-диил)диморфолина (44%, 80% очистка с помощью LC) в виде белого кристаллического твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+N)=288,0, комнатная температура=0,87 мин.

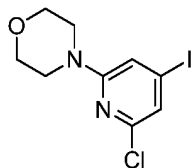
Пример 112. 3-(2,6-Диморфолинопиридин-4-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



К раствору 4-бром-2,6-дихлорпиридина (1,0 экв.) и промежуточного соединения D (1,2 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,08М) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид в виде соли TFA с выходом 8%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+N)=527,3, комнатная температура=1,07 мин.

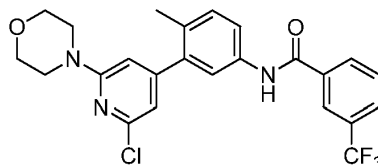
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,27 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 3,53-3,71 (м, 16H), 6,08 (с, 2H), 7,30-7,72 (м, 6H), 7,80-7,98 (м, 2H), 8,22 (с, 2H), 10,44 (с, 1H).

Синтез 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолин



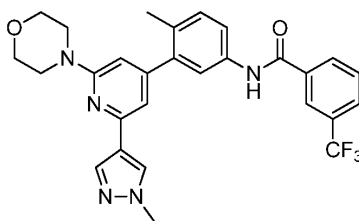
К раствору триэтиламина (1,0 экв.) и 2,6-дихлор-4-йодпиридина (1,0 экв.) при комнатной температуре одной порцией добавляли морфолин (1,0 экв.), полученную смесь затем нагревали на масляной бане при 100°C в течение 18 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на образование целевого продукта (M+N=324,9/326,8, комн. темп.=0,98 мин). Затем добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали посредством ISCO с получением 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолина в виде светло-коричневого твердого вещества (63%). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+N)=324,9/326,8, комнатная температура=0,98 мин.

Синтез N-(3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



К раствору 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и промежуточного соединения A (1,2 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,08М) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 экв.) в сосуде, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали посредством ISCO с получением N-(3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде светло-коричневого твердого вещества (>100%, 90% очистка с помощью УФ). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+N)=476,0, комнатная температура=1,16 мин.

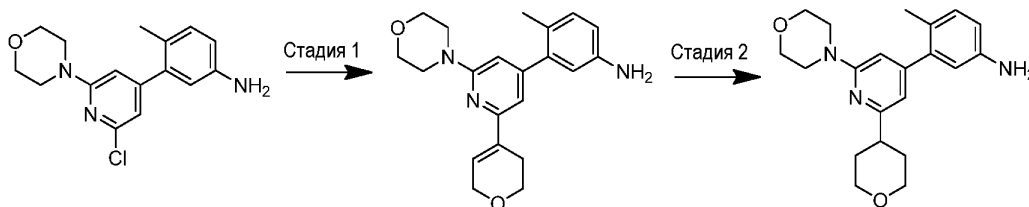
Пример 113. N-(4-метил-3-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору N-(3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), пинаколового эфира 1-метил-4-пиразол-1Н-бороновой кислоты (2,0 экв.), фторида калия (3,0 экв.) и P(t-Bu)₃ (0,1 экв./1,0М в PhMe) в THF и воде (1:1, 0,12М) добавляли Pd₂(dba)₃ (0,1 экв.) в продутый азотом сосуд для микроволновой печи, оснащенный магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 6%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,64-3,69 (м, 4H), 3,82-3,88 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 6,79 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,90 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,18-8,24 (м, 2H), 8,26 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=522,1, комнатная температура=0,89 мин.

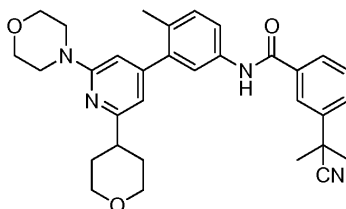
Синтез 3-(2-(3, 6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина



Стадия 1. К раствору 3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.) и 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,2 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,1М) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 экв.). Раствор нагревали до 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом и гептаном. Чистые фракции концентрировали с получением 3-(2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина с выходом 69%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=352,3, комнатная температура=0,50 мин.

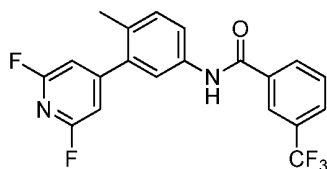
Стадия 2. К раствору 3-(2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.) в дегазированном этаноле (0,09М) добавляли Pd/C (0,1 экв.) и раствор перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 1 ч. По завершении раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха с получением 4-метил-3-(2-морфолино-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-4-ил)анилина в виде целевого продукта с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=354,3, комнатная температура=0,42 мин.

Пример 114. 3-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-4-ил)фенил)бензамид



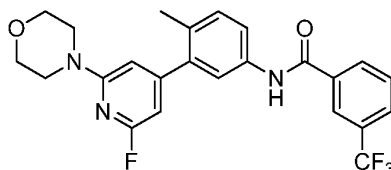
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,79 (с, 6H), 1,85-1,96 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,05-3,17 (м, 1H), 3,48-3,62 (м, 2H), 3,66-3,76 (м, 4H), 3,82-3,92 (м, 4H), 4,07 (д, J=11,35 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,54-7,64 (м, 2H), 7,77 (д, J=5,09 Гц, 2H), 7,91 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=525,3, комнатная температура=0,82 мин.

Синтез N-(3-(2,6-дифторпиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



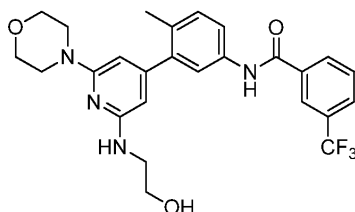
К раствору (2,6-дифторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (1,5 экв.) и промежуточного соединения X (1,0 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,2М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали посредством ИСКО с получением N-(3-(2,6-дифторпиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде светло-коричневого твердого вещества (37%). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=393,0, комнатная температура=1,09 мин.

Синтез N-(3-(2-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида



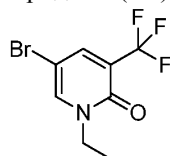
К раствору триэтиламина (3,0 экв.) и N-(3-(2,6-дифторпиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) при комнатной температуре в MeOH (0,12М) одной порцией добавляли морфолин (2,0 экв.), полученную смесь затем нагревали при 55°C в течение 8 ч. Анализ ЖХ-МС указывал на 90% превращение в целевой продукт ($M+H$ =460,1, комн. темп.=0,43 мин/неполярный). Затем добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(3-(2-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде светло-коричневого твердого вещества (>100%). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=460,1, комн. темп.=0,43 мин/неполярный.

Пример 115. N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



В продуктом азотом сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой, нагревали N-(3-(2-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) в этанолаmine (276 экв.) до 180°C в течение 15 мин. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 27%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,23 (с, 3H), 3,35-3,50 (м, 6H), 3,63-3,81 (м, 6H), 6,08-6,18 (м, 1H), 7,24 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,59-7,71 (м, 2H), 7,80 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=501,1, комнатная температура=0,80 мин.

Синтез 5-бром-1-этил-3-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она

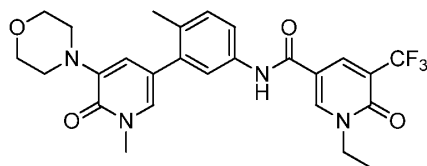


В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и продукту азотом, добавляли 5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ол (1,0 экв.), карбонат калия (2,0 экв.) и ДМФ (0,2М). Смесь перемешивали при комнатной температуре и с помощью шприца добавляли йодэтан (1,2 экв.). Смесь нагревали до 35°C в течение 4 ч, после чего ЖХ-МС указывала на полное превращение. Реакционную смесь обрабатывали, разделяя между водой и этилацетатом, водную фазу экстрагировали еще 3 раза этилацетатом, органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали с выходом 5-бром-1-этил-3-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (67%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,32-1,50 (м, 3H), 4,04 (кв., $J=7,17$ Гц, 2H), 7,63 (ушир.с, 1H), 7,78 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=269,1/271,1, комнатная температура=0,72 мин.

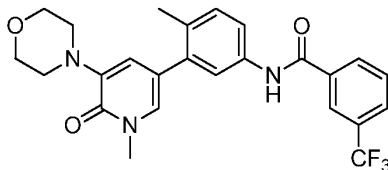
Пример 116. 1-Этил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



В пробирку для микроволновой печи добавляли 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), 5-бром-1-этил-3-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2,0 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.), $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1,0 экв.) и THF (0,3M). Смесь закрывали крышкой и перемешивали, добавляя DBU (3,0 экв.), происходило шипение, и пробирку затем нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин, после чего ЖХ-МС указывала на полное превращение в продукт (M+H=517). Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 1-этил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (выход 15%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,08-3,21 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,80-3,92 (м, 4H), 4,16 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,47-7,60 (м, 2H), 8,48 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,1, комнатная температура=0,81 мин.

Пример 117. Синтез N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида

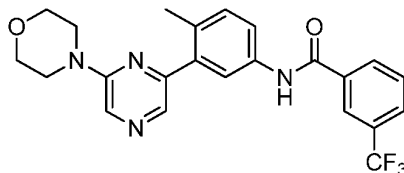


К раствору 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) и промежуточного соединения А (1,2 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,08M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 10 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил) бензамид в виде соли TFA с выходом 11%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,2, комнатная температура=0,87 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 3,13-3,21 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,81-3,92 (м, 4H), 7,01 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,69-7,77 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H).

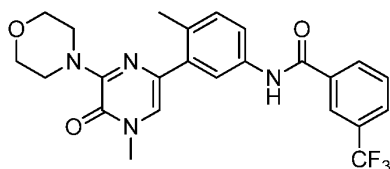
Соединения, перечисленные ниже, получали способами, аналогичным способом, описанным для получения примера 117, используя соответствующий арилгалогенид и промежуточные соединения (А-Г).

Пример 118. N-(4-метил-3-(6-морфолинопиазин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



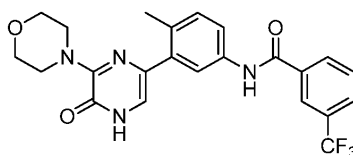
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,40 (с, 3H), 3,60-3,73 (м, 4H), 3,75-3,88 (м, 4H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,59-7,78 (м, 2H), 7,81-7,96 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,14-8,40 (м, 3H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=443,2, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 119. N-(4-метил-3-(4-метил-6-морфолино-5-оксо-4,5-дигидропиазин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



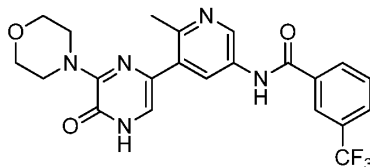
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,39 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,80 (с, 9H), 7,18 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,67-7,80 (м, 2H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,1, комнатная температура=0,92 мин.

Пример 120. N-(4-метил-3-(6-морфолино-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



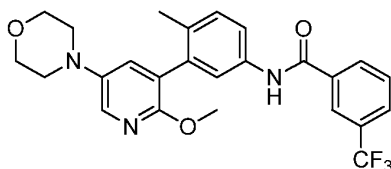
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 3,72 (д, $J=4,70$ Гц, 9H), 6,85 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,58-7,69 (м, 2H), 7,79 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,05-8,20 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=459,3, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 121. N-(6-метил-5-(6-морфолино-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



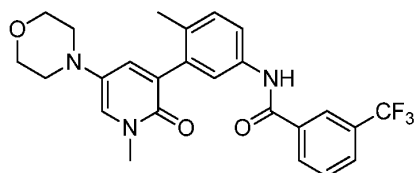
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,71 (с, 3H), 3,59-3,91 (м, 9H), 7,11 (с, 1H), 7,69 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08-8,30 (м, 2H), 8,54 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=460,2, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 122. N-(3-(2-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



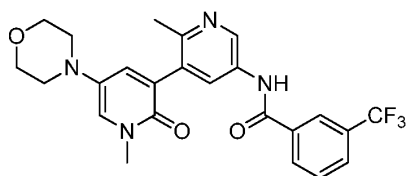
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,11 (с, 3H), 3,21 (дд, $J=5,48, 3,91$ Гц, 4H), 3,81-3,92 (м, 7H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 7,52-7,62 (м, 2H), 7,68-7,77 (м, 1H), 7,83-7,97 (м, 2H), 8,10-8,36 (м, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,2, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 123. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



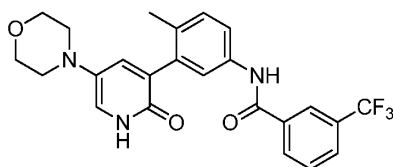
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,17 (с, 3H), 2,87-3,06 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 3,74-3,87 (м, 4H), 7,14-7,30 (м, 2H), 7,43-7,63 (м, 3H), 7,67-7,77 (м, 1H), 7,88 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,12-8,28 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,3, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 124. N-(1',2'-диметил-5'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



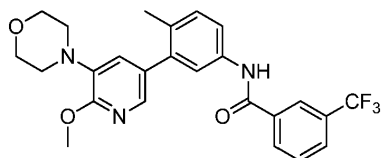
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,61 (с, 3H), 2,92-3,08 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,77-3,92 (м, 4H), 7,42 (д, $J=3,13$ Гц, 1H), 7,68-7,83 (м, 2H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,17-8,37 (м, 2H), 8,47 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,37 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,2, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 125. N-(4-метил-3-(5-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



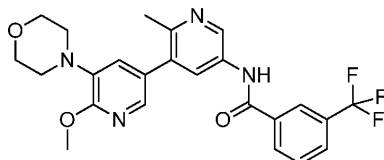
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,11 (с, 3H), 2,84-2,98 (м, 4H), 3,66-3,79 (м, 4H), 6,93 (д, $J=3,13$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39-7,55 (м, 3H), 7,57-7,68 (м, 1H), 7,79 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,02-8,22 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=458,2, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 126. N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



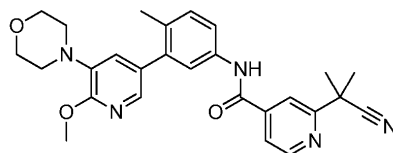
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,04-3,22 (м, 4H), 3,81-3,93 (м, 4H), 4,04 (с, 3H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,61 (дд, $J=4,11$, 2,15 Гц, 2H), 7,68-7,76 (м, 1H), 7,80 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=472,4, комнатная температура=1,04 мин.

Пример 127. N-(6'-метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



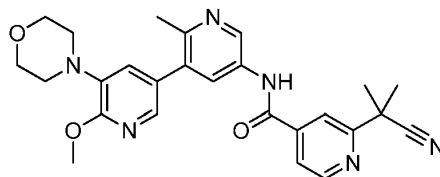
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,67 (с, 3H), 3,09-3,18 (м, 4H), 3,80-3,91 (м, 4H), 4,05 (с, 3H), 7,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,3, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 128. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



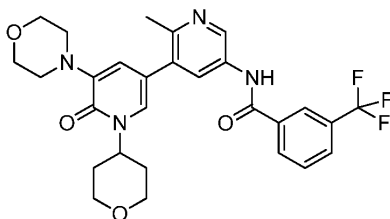
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 3,09-3,17 (м, 4H), 3,81-3,89 (м, 4H), 4,02 (с, 3H), 7,24 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=4,89$, 1,37 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=472,4, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 129. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



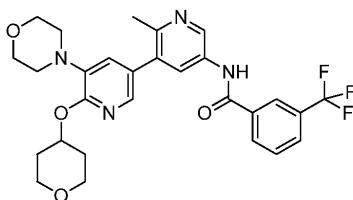
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,82 (с, 6H), 2,69 (с, 3H), 3,07-3,21 (м, 4H), 3,78-3,92 (м, 4H), 4,05 (с, 3H), 7,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,82-7,94 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,45 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,34 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,3, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 130. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



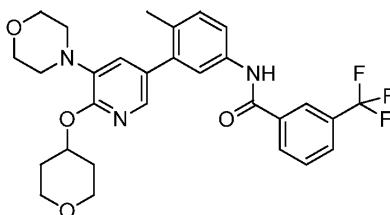
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,87 (дд, $J=11,98$, 2,15 Гц, 2H), 2,01 (qd, $J=12,22$, 4,52 Гц, 2H), 3,09-3,21 (м, 4H), 3,62 (тд, $J=11,77$, 1,83 Гц, 2H), 3,79-3,91 (м, 4H), 4,10 (дд, $J=11,27$, 4,33 Гц, 2H), 5,19 (тт, $J=12,06$, 4,00 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,25$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=2,30$ Гц, 1H), 7,74-7,83 (м, 1H), 7,96 (дд, $J=7,87$, 0,68 Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=0,64$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=2,40$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,1, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 131. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



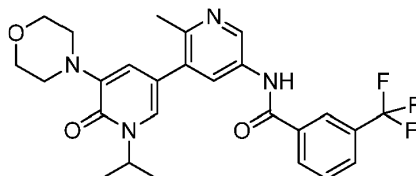
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,77-1,91 (м, 2H), 2,06-2,20 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,12-3,22 (м, 4H), 3,67 (ддд, $J=11,59$, 8,22, 3,28 Гц, 2H), 3,81-3,91 (м, 4H), 3,92-4,03 (м, 2H), 5,45 (тт, $J=7,92$, 3,91 Гц, 1H), 7,33 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 7,74-7,82 (м, 1H), 7,87 (д, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,29 (д, $J=7,87$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=1,22$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=2,30$ Гц, 1H), 9,40 (д, $J=2,40$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,1, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 132. N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



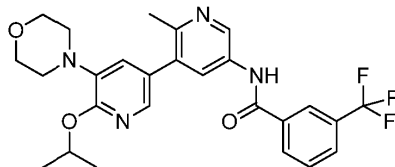
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,84 (дтд, $J=12,67$, 8,34, 8,34, 3,91 Гц, 2H), 2,03-2,20 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 3,06-3,22 (м, 4H), 3,67 (ддд, $J=11,64$, 8,31, 3,13 Гц, 2H), 3,78-3,91 (м, 4H), 3,92-4,04 (м, 2H), 5,39 (тт, $J=7,83$, 3,91 Гц, 1H), 7,24 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,56-7,66 (м, 2H), 7,68-7,78 (м, 2H), 7,88 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,1, комнатная температура=1,06 мин.

Пример 133. N-(1'-изопропил-2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



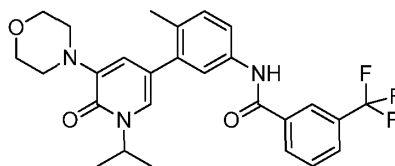
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (д, $J=6,80$ Гц, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,12-3,23 (м, 4H), 3,81-3,95 (м, 4H), 5,35 (кв., $J=6,87$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=7,73$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,19$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=7,87$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,26 (д, $J=2,20$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,3, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 134. N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



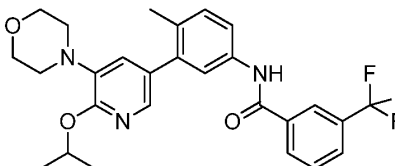
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=6,16$ Гц, 6H), 2,69 (с, 3H), 3,12-3,22 (м, 4H), 3,82-3,92 (м, 4H), 5,47 (кв., $J=6,17$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 7,76-7,84 (м, 1H), 7,87 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,87$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,3, комнатная температура=0,90 мин.

Пример 135. N-(3-(1-изопропил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



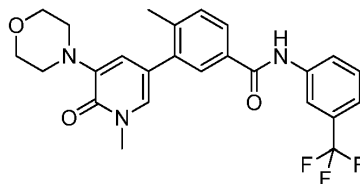
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (д, $J=6,80$ Гц, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,12-3,23 (м, 4H), 3,84-3,93 (м, 4H), 5,35 (кв., $J=6,86$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 7,58-7,66 (м, 2H), 7,71-7,79 (м, 1H), 7,91 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500,3, комнатная температура=1,02 мин.

Пример 136. N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



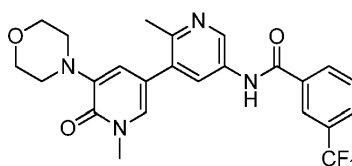
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=6,16$ Гц, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,15-3,25 (м, 4H), 3,83-3,94 (м, 4H), 5,42 (сpt, $J=6,18$ Гц, 1H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,70-7,77 (м, 1H), 7,79 (д, $J=1,86$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,87$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500,4, комнатная температура=1,17 мин.

Пример 137. 4-Метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,42 (с, 3H), 3,12-3,22 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,94 (м, 4H), 6,99 (д, $J=2,25$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=2,25$ Гц, 1H), 7,43-7,50 (м, 2H), 7,57 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=7,92$, 2,01 Гц, 1H), 7,95 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,1, комнатная температура=0,91 мин.

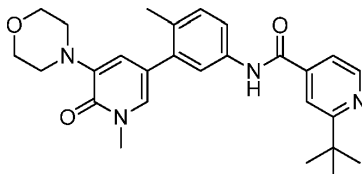
Пример 138. N-(1',2'-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,71 (с, 3H), 3,12-3,21 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,82-3,90 (м, 4H), 6,96

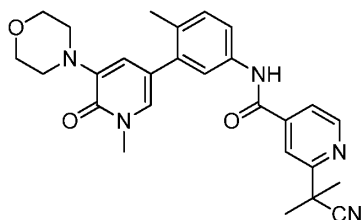
(д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,74-7,83 (м, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,45 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,27 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,3, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 139. 2-(трет-Бутил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



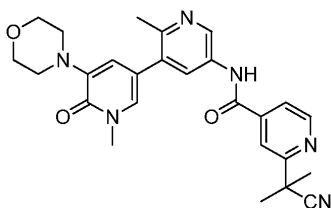
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,50 (с, 9H), 2,31 (с, 3H), 3,08-3,19 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,79-3,94 (м, 4H), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,24-7,38 (м, 2H), 7,57-7,71 (м, 2H), 7,98 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,87$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=461,4, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 140. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



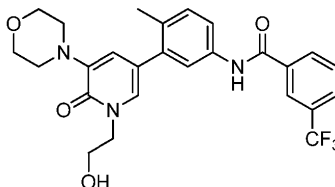
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,10-3,23 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,82-3,95 (м, 4H), 7,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,2, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 141. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(1',2'-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



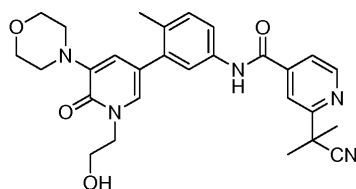
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,78-1,86 (м, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,16 (ушир.с, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,85 (ушир.с, 4H), 6,90-6,99 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,82-7,89 (м, 1H), 8,09-8,16 (м, 1H), 8,38-8,45 (м, 1H), 8,78-8,85 (м, 1H), 9,20-9,26 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,2, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 142. N-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



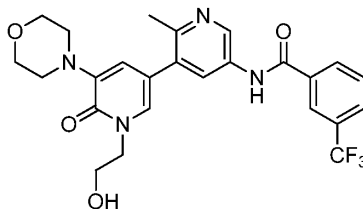
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,13 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 3,80-3,95 (м, 6H), 4,17 (т, $J=5,28$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,26-7,33 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 2H), 7,72 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,2, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 143. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



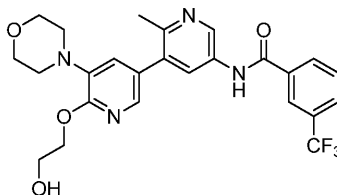
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,80 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,97-3,18 (м, 4H), 3,74-3,94 (м, 7H), 4,17 (т, $J=5,28$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,24-7,42 (м, 2H), 7,54-7,65 (м, 2H), 7,80 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=502,2, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 144. N-(1'-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



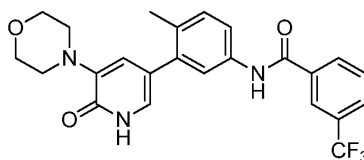
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,72 (с, 3H), 3,07-3,20 (м, 4H), 3,80-3,99 (м, 6H), 4,19 (т, $J=5,09$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=503,2, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 145. N-(6'-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



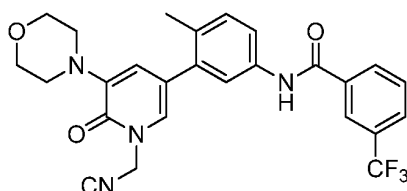
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,67 (с, 3H), 3,12-3,22 (м, 4H), 3,80-3,89 (м, 4H), 3,91-3,99 (м, 2H), 4,47-4,58 (м, 2H), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,68-7,82 (м, 1H), 7,85 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,42 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=503,2, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 146. N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



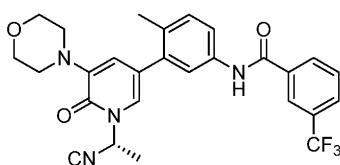
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,20 (с, 3H), 2,98-3,12 (м, 4H), 3,67-3,84 (м, 4H), 6,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H), 7,59-7,67 (м, 1H), 7,79 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=458,3, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 147. N-(3-(1-(цианометил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



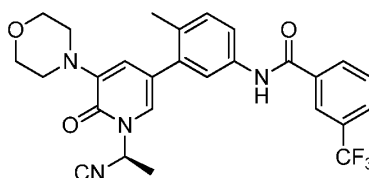
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,11-3,22 (м, 4H), 3,80-3,89 (м, 4H), 5,05 (с, 2H), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,69-7,76 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=497,3, комнатная температура=0,95 мин.

Пример 148. (R)-N-(3-(1-(1-цианоэтил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



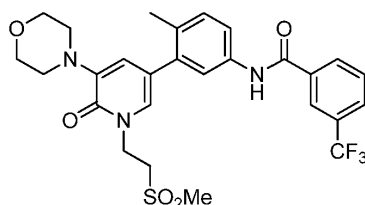
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,72 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,25 (с, 6H), 3,11 (ушир.с, 8H), 3,71 (ушир.с, 8H), 5,87 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,73 (д, $J=1,17$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=1,57$ Гц, 2H), 7,63 (с, 2H), 7,71 (д, $J=8,22$ Гц, 2H), 7,77 (т, $J=7,83$ Гц, 2H), 7,95 (д, $J=7,43$ Гц, 2H), 8,21-8,32 (м, 5H), 10,45 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=511,2, комнатная температура=1,00 мин.

Пример 149. (S)-N-(3-(1-(1-цианоэтил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



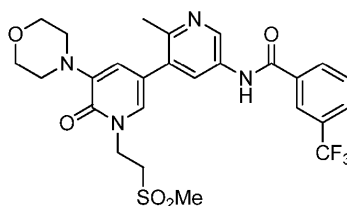
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,80 (д, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,20 (ушир.с, 4H), 3,78 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 5,95 (кв., $J=7,04$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 8,04 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28-8,44 (м, 2H), 10,53 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=511,3, комнатная температура=1,01 мин.

Пример 150. N-(4-метил-3-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



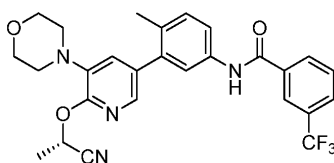
^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 3,14-3,24 (м, 4H), 3,67 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 3,83-3,90 (м, 4H), 4,50 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,69-7,76 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=564,3, комнатная температура=0,90 мин.

Пример 151. N-(2-метил-1'-(2-(метилсульфонил)этил)-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



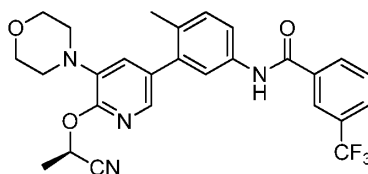
^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,71 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 3,12-3,22 (м, 4H), 3,70 (т, $J=6,06$ Гц, 2H), 3,80-3,95 (м, 4H), 4,53 (т, $J=6,06$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,28 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=565,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 152. (S)-N-(3-(6-(1-цианоэтокс)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



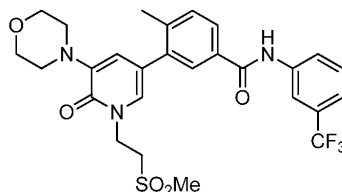
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,73 (д, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,06 (д, $J=5,09$ Гц, 4H), 3,74 (т, $J=4,50$ Гц, 4H), 5,78 (кв., $J=6,91$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,70-7,82 (м, 3H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,22-8,30 (м, 2H), 10,44 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=511,5, комнатная температура=1,13 мин.

Пример 153. (R)-N-(3-(6-(1-цианоэтокс)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



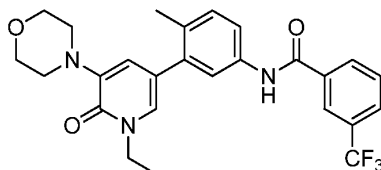
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,73 (д, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,06 (д, $J=5,09$ Гц, 4H), 3,74 (т, $J=4,50$ Гц, 4H), 5,78 (кв., $J=6,65$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,69-7,83 (м, 3H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,19-8,32 (м, 2H), 10,44 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=511,2, комнатная температура=1,00 мин.

Пример 154. 4-Метил-3-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



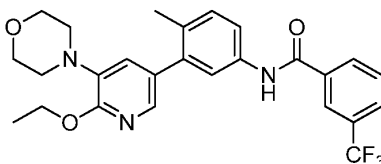
^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 2,40 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 3,10-3,22 (м, 4H), 3,68 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 3,81-3,92 (м, 4H), 4,51 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,36-7,48 (м, 2H), 7,54 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,81-7,88 (м, 2H), 7,93 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=564,3, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 155. N-(3-(1-этил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



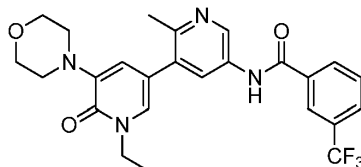
^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,11-3,21 (м, 4H), 3,82-3,91 (м, 4H), 4,11 (кв., $J=7,30$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,69-7,76 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,2, комнатная температура=0,95 мин.

Пример 156. N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



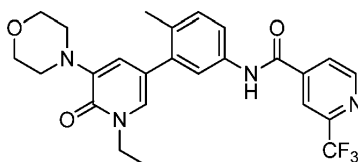
^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,12-3,23 (м, 4H), 3,81-3,96 (м, 4H), 4,47 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,24-7,33 (м, 2H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,69-7,75 (м, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=1,09 мин.

Пример 157. N-(1'-этил-2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



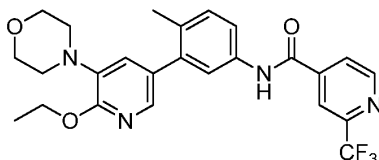
^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 1,39 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,07-3,21 (м, 4H), 3,76-3,89 (м, 4H), 4,13 (кв., $J=7,30$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,74-7,83 (м, 1H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,46 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,2, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 158. N-(3-(1-этил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



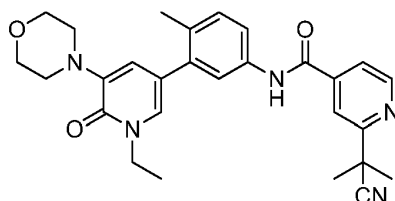
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,29 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,03-3,13 (м, 4H), 3,71-3,82 (м, 4H), 4,03 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,81 (д, $J=4,69$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,2, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 159. N-(3-(6-этоксипиридин-5-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



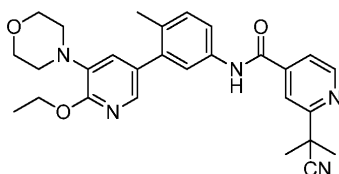
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,01-3,22 (м, 4H), 3,75-3,99 (м, 4H), 4,47 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,50-7,67 (м, 2H), 7,74 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,90 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,2, комнатная температура=1,03 мин.

Пример 160. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(1-этил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



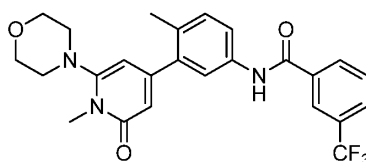
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,81 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,20 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 3,80-3,94 (м, 4H), 4,12 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,81 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 161. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этоксипиридин-5-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



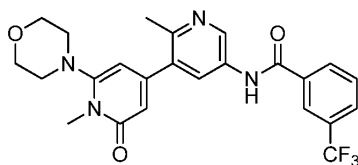
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,46 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,81 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 3,12-3,25 (м, 4H), 3,75-3,94 (м, 4H), 4,49 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,24-7,36 (м, 2H), 7,47-7,67 (м, 2H), 7,75-7,90 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 162. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



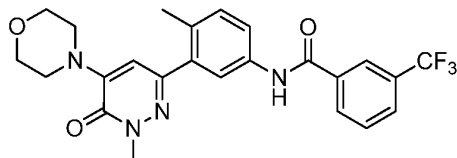
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 3,05 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,82-3,91 (м, 4H), 6,13 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 7,31 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,61-7,67 (м, 2H), 7,72 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,3, комнатная температура=0,96 мин.

Пример 163: N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



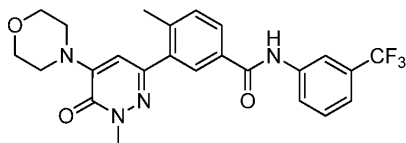
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,64 (с, 3H), 2,99-3,11 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,80-3,96 (м, 4H), 6,12 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,73-7,81 (м, 1H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,2, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 164. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



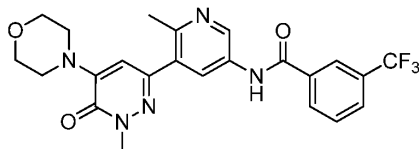
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 3,37-3,51 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,77 (м, 5H), 6,59 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69-7,83 (м, 3H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,21-8,27 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 10,47 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,1, комнатная температура=0,94 мин.

Пример 165: 4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



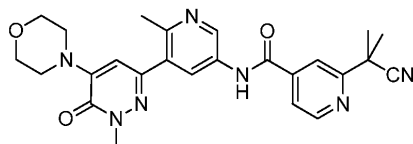
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 3,26 (ушир.с, 12H), 3,43 (ушир.с, 4H), 3,64 (ушир.с, 7H), 6,62 (с, 1H), 7,32-7,46 (м, 3H), 7,48-7,59 (м, 2H), 7,89 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,46 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,1, комнатная температура=1,00 мин.

Пример 166. N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



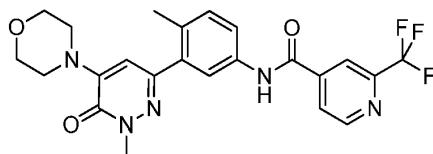
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,40-3,54 (м, 4H), 3,62-3,77 (м, 8H), 6,72 (с, 1H), 7,75-7,87 (м, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25-8,31 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,99 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,3, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 167. 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,76 (с, 6H), 2,54 (с, 3H), 3,39-3,53 (м, 4H), 3,65-3,75 (м, 7H), 6,71 (с, 1H), 7,81-7,92 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,22 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,90 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 168. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид

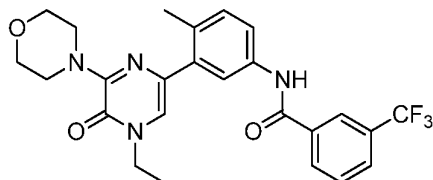


^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 3,43-3,52 (м, 8H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,76 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69-7,79 (м, 2H), 8,18 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,98 (д, $J=5,09$ Гц, 1H).

1H), 10,69 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,2, комнатная температура=0,94 мин.

Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным в способе 1, используя подходящие исходные вещества, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением соответствующей соли TFA после лиофилизации.

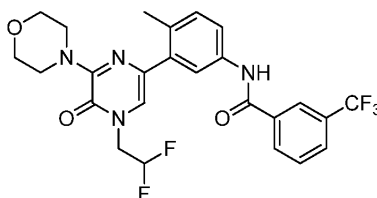
Пример 169: N-(3-(4-этил-6-морфолино-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



Следовали способу 1, используя N-(4-метил-3-(6-морфолино-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.), йодэтан (1,2 экв.) и карбонат калия (2,0 экв.) при комнатной температуре.

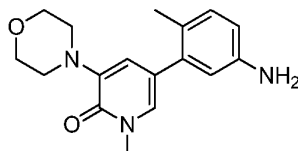
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,38 (т, J=7,24 Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,80 (с, 8H), 4,02 (кв., J=7,30 Гц, 2H), 7,02-7,31 (м, 2H), 7,57 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,65-7,81 (м, 2H), 7,89 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,13-8,38 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,4, комнатная температура=1,02 мин.

Пример 170. N-(3-(4-(2,2-дифторэтил)-6-морфолино-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



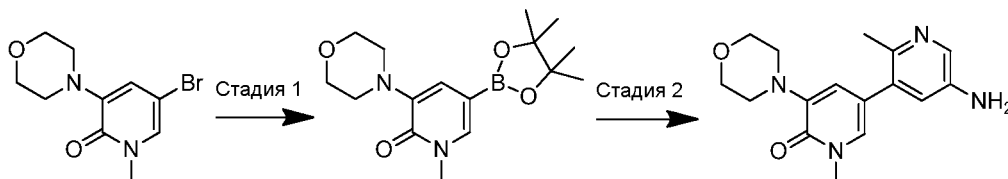
Следовали способу 1, используя N-(4-метил-3-(6-морфолино-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.), 1,1-дифтор-2-йодэтан (1,2 экв.) и карбонат калия (2,0 экв.) при 60°C. ¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,39 (с, 3H), 3,81 (д, J=5,09 Гц, 8H), 4,38 (тд, J=14,09, 3,91 Гц, 2H), 6,02-6,44 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,26 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,67-7,79 (м, 2H), 7,89 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,16-8,34 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=523,3, комнатная температура=1,05 мин.

Синтез 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она



К раствору 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,2 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,14M) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Раствор разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 100% этилацетатом, а затем 10% метанолом в этилацетате. Чистые фракции концентрировали и сушили в вакууме с получением 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она с выходом 31%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=300,2, комнатная температура=0,41 мин.

Синтез 5'-амино-1,2'-диметил-5-морфолино-[3,3'-бипиридина]-6(1H)-она

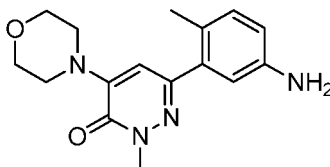


Стадия 1. К 0,18M раствору 5-бром-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в 1,4-диоксане добавляли бис(пинаколато)дибор (1,50 экв.), ацетат калия (2,00 экв.) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,10 экв.). Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с выходом 5'-амино-1,2'-диметил-5-морфолино-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она в виде смеси с соответствующей бороновой кислотой

в виде темно-коричневого липкого твердого вещества с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=321,0, комнатная температура=0,65 мин.

Стадия 2: К 0,18 М раствору 5'-амино-1,2'-диметил-5-морфолино-[3,3'-бипиридина]-6(1H)-она (1,00 экв.) в DME и 5-бром-6-метилпиридин-3-амине (1,00 экв.) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 125°C в течение 20 мин. LC-масс-спектрометрия показала превращение в основном в Р. Охлажденную реакцию смесь разбавляли 2:1 DCM:MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат с метанолом с градиентом 0-15%) с выходом 5'-амино-1,2'-диметил-5-морфолино-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=301,0, комнатная температура=0,33 мин.

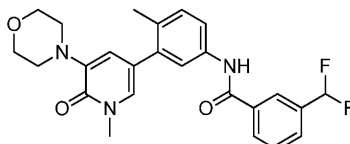
Синтез 6-(5-амино-2-метилфенил)-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-она



К раствору 6-хлор-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) анилина (1,1 экв.) в DME и воде (2:1, 0,2М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,5 экв.) и карбонат натрия (6,6 экв.). Раствор нагревали в микроволновой печи в течение 40 мин при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры раствор разбавляли этилацетатом и водой, водный слой экстрагировали этилацетатом еще два раза, органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Выделяли 6-(5-амино-2-метилфенил)-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-он в качестве целевого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=301,1, комнатная температура=0,49 мин.

Способ 3. К раствору амина (1,0 экв.) и соответствующей карбоновой кислоты (1,0-1,2 экв.) в ДМФ (0,1 М) добавляли EDC (1,0-1,2 экв.) и HOAt (1,0-1,2 экв.), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6-24 ч. По завершении раствор фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Альтернативно, раствор разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили над сульфатом натрия или сульфат магния, фильтровали и концентрировали с получением сырого вещества, которое дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли целевой продукт в виде соли TFA.

Пример 171. Синтез 3-(дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамида

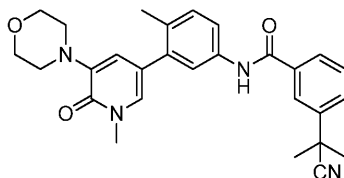


К раствору 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) в ДМФ (0,07 М) добавляли 3-(дифторметил)бензойную кислоту (1,2 экв.), EDC·HCl (1,2 экв.) и HOAt (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. По завершении раствор фильтровали через Фильтр ВЭЖХ и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 3-(дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид в виде соли TFA с выходом 45%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=454,2, комнатная температура=0,79 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 3,08-3,22 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,81-3,94 (м, 4H), 6,66-7,05 (м, 2H), 7,29 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,60-7,68 (м, 2H), 7,76 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,05-8,15 (м, 1H).

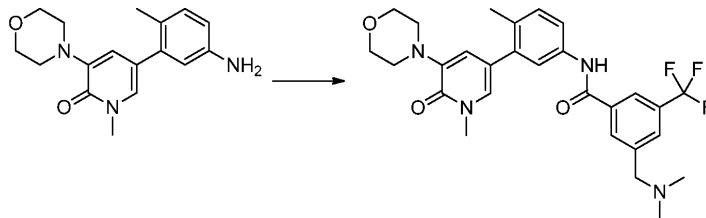
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171 (способ 3), используя подходящие исходные вещества.

Пример 172. 3-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид



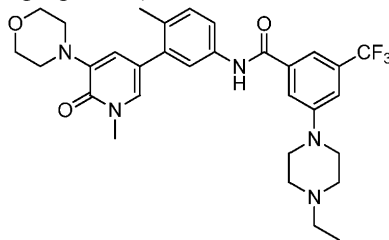
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,78 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,08-3,25 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,82-3,95 (м, 4H), 7,03 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,51-7,66 (м, 3H), 7,76 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=471,3, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 173. 3-((диметиламино)метил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид



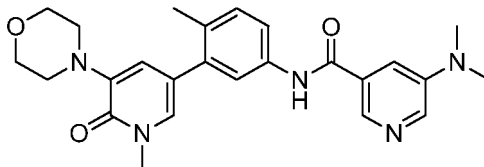
К раствору 3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (1,1 экв.), гидрохлорида N1-(этилимино)метил-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,1 экв.), гидрата 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (1,1 экв.) в ДМФ (0,3 М) добавляли 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Разбавляли 0,4 М водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с силикагелем с получением неочищенного продукта. Вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гептан вместе с этилацетат:метанол:триэтиламин, 90:10:1,5, с градиентом 50-100%) с получением 3-((диметиламино)метил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида в виде бледно-желто-зеленого твердого вещества с выходом 46%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 2,92 (с, 6H), 3,07-3,20 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 3,79-3,91 (м, 4H), 4,51 (с, 2H), 6,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,22-7,40 (м, 2H), 7,53-7,72 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,30-8,46 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=529,4, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 174. 3-(4-Этилпиперазин-1-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид



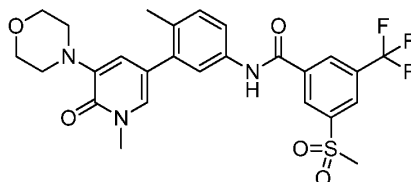
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,14 (д, $J=4,30$ Гц, 5H), 3,21 (д, $J=18,00$ Гц, 4H), 3,63 (с, 3H), 3,70 (ушир.с, 2H), 3,81-3,91 (м, 4H), 4,09 (д, $J=12,13$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,54-7,62 (м, 2H), 7,79 (д, $J=4,70$ Гц, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=584,4, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 175. 5-(диметиламино)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)никотинамид



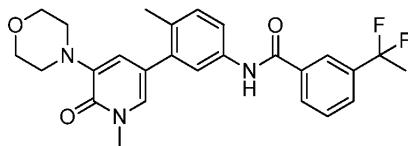
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,01-3,16 (м, 4H), 3,20 (с, 6H), 3,63 (с, 3H), 3,78-3,92 (м, 4H), 6,91 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,23-7,37 (м, 2H), 7,54-7,75 (м, 2H), 8,14-8,30 (м, 2H), 8,45 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=448,3, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 176. Синтез N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)бензамида



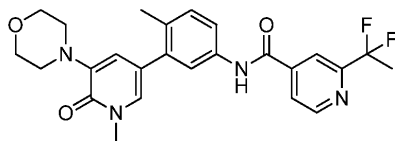
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,06-3,19 (м, 4H), 3,27 (с, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,77-3,93 (м, 4H), 6,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,23-7,39 (м, 2H), 7,53-7,71 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,78 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=550,1, комнатная температура=0,83.

Пример 177. Синтез 3-(1,1-дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамида



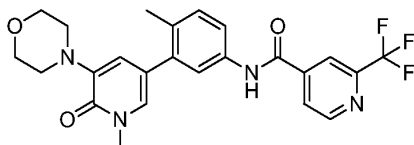
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,98 (т, $J=18,39$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,13-3,23 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,82-3,93 (м, 4H), 7,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,53-7,67 (м, 3H), 7,76 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=468,1, комнатная температура=0,85.

Пример 178. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



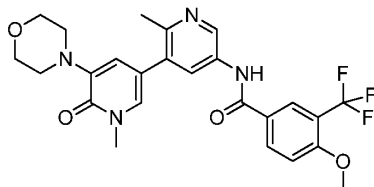
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,04 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,10-3,23 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,81-3,93 (м, 4H), 7,00 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,55-7,68 (м, 2H), 7,96 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,81 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=469,1, комнатная температура=0,78.

Пример 179. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(трифтометил)изоникотинамид



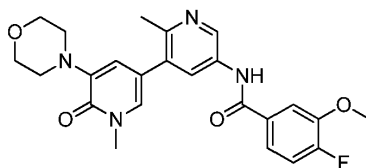
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,10-3,22 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,80-3,93 (м, 4H), 6,98 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,91 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,1, комнатная температура=0,83.

Пример 181. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-метокси-3-(трифтометил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,69 (с, 3H), 3,10-3,21 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,79-3,91 (м, 4H), 4,02 (с, 3H), 6,95 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,22-8,34 (м, 2H), 8,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,24 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=503,1, комнатная температура=0,67 мин.

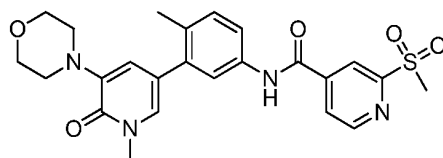
Пример 182. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-фтор-3-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,70 (с, 3H), 3,12-3,20 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,80-3,89 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 6,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=10,96, 8,61$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,41, 4,11, 1,96$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС

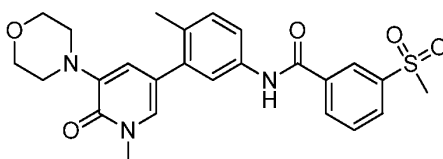
(масса/заряд) (M+H)=453,0, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 184. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



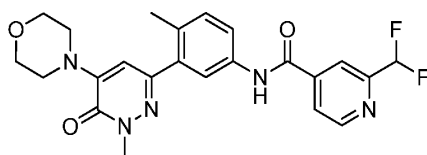
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,11 (ушир.с, 4H), 3,35 (с, 5H), 3,50 (с, 5H), 3,72 (ушир.с, 4H), 6,70 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,69 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,00 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,76 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,3, комнатная температура=0,65.

Пример 185. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



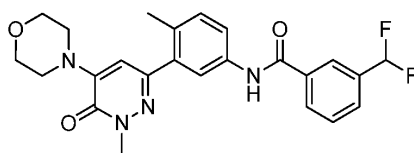
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,11 (ушир.с, 4H), 3,29 (с, 3H), 3,50 (с, 4H), 3,68-3,77 (м, 5H), 6,71 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,83 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,49 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482,3, комнатная температура=0,68.

Пример 189. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



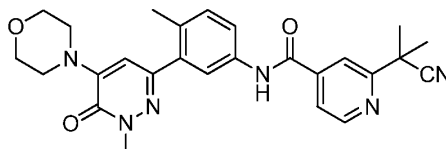
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,31 (ушир.с, 1H), 3,42-3,49 (м, 5H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,74 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,74 (с, 2H), 8,05 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,89 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,65 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=456,0, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 190. 3-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)бензамид



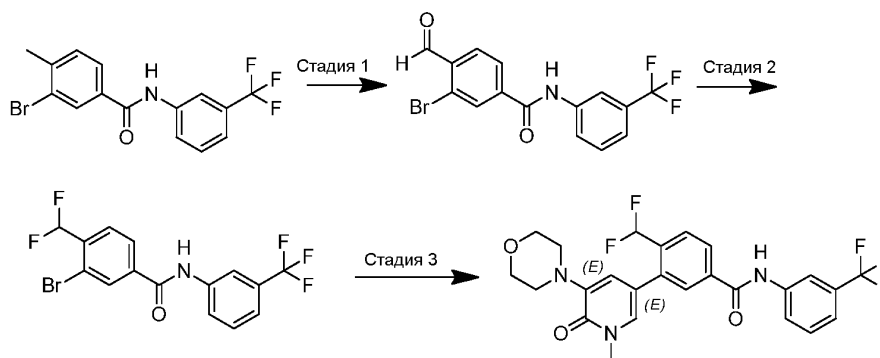
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,23-2,33 (м, 3H), 3,37-3,52 (м, 4H), 3,61-3,77 (м, 7H), 6,59 (с, 1H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,60-7,71 (м, 1H), 7,71-7,80 (м, 3H), 8,07-8,18 (м, 2H), 10,41 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=455,0, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 191. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,36-3,51 (м, 4H), 3,57-3,76 (м, 7H), 6,59 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,65-7,78 (м, 2H), 7,85 (д, J=3,91 Гц, 1H), 7,94-8,06 (м, 1H), 8,79 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,4, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 192. Синтез 4-(дифторметил)-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида



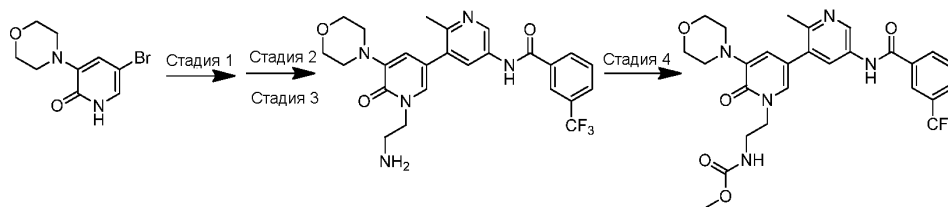
Стадия 1. В раствор 3-бром-4-(гидроксиметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,14M) добавляли MnO_2 (8,0 экв.). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 3-бром-4-формил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 100%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=373,9 (MH^+), комнатная температура=0,94 мин.

Стадия 2. К охлажденному раствору 3-бром-4-формил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида (1,0 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (0,18M) добавляли трифторид(диэтиламино) серы (3,5 экв.) при интенсивном перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали через Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3-бром-4-(дифторметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 47%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=393,9 (MH^+), комнатная температура=1,11 мин.

Стадия 3. Следовали способу 2, используя 1-метил-3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он и 3-бром-4-(дифторметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид с получением 4-(дифторметил)-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид с выходом 8%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=508,1 (MH^+), комнатная температура=0,98 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\langle\text{cd}3\text{od}\rangle$) δ м.д. 3,12-3,21 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,80-3,90 (м, 4H), 6, 96 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 7,52- 7,62 (м, 1H), 7,84-7,92 (м, 1H), 7,97 (ушир.с, 2H), 8,05-8,12 (м, 1H), 8,14-8,20 (м, 1H).

Пример 193. Синтез метил (2-(2'-метил-5-морфолино-6-оксо-5'-(3-(трифторметил)бензамидо)-[3,3'-бипиридин]-1(6H)-ил)этил)карбамата



Стадия 1. 0,3M Раствор 5-бром-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в ДМФ обрабатывали гидридом натрия (1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Добавляли трет-бутил (2-бромэтил)карбамат (1,20 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (2-(5-бром-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)карбамата. ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=402,1/404,1, комнатная температура=0,78 мин.

Стадия 2. трет-Бутил (2-(2'-метил-5-морфолино-6-оксо-5'-(3-(трифторметил)бензамидо)-[3,3'-бипиридин]-1(6H)-ил)этил)карбамат получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 192, используя подходящие исходные вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=602,2, комнатная температура=0,78 мин.

Стадия 3. 0,1M Раствор трет-бутил (2-(2'-метил-5-морфолино-6-оксо-5'-(3-(трифторметил)бензамидо)-[3,3'-бипиридин]-1(6H)-ил)этил)карбамата (1,00 экв.) в 1:1 DCM:TFA перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали. Остаток подщелачивали водным раствором карбоната натрия и экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого N-(1'-(2-аминоэтил)-2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=502,2, комнатная температура=0,58 мин.

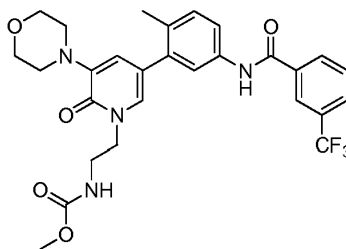
Стадия 4. К 0,2M раствору N-(1'-(2-аминоэтил)-2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-

бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DCM добавляли триэтиламин (3,00 экв.) и метилхлорформиат (1,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением воды и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли метил (2-(2'-метил-5-морфолино-6-оксо-5'-(3-(трифторметил)бензамидо)-[3,3'-бипиридин]-1(6Н)-ил)этил)карбамат в виде соли TFA с выходом 7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,69 (с, 3H), 3,10-3,21 (м, 5H), 3,47-3,62 (м, 5H), 3,80-3,90 (м, 4H), 4,10-4,20 (м, 2H), 6,93 (д, $J=2,05$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 7,73-7,83 (м, 1H), 7,96 (д, $J=7,87$, 0,68 Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,87$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 9,18 (д, $J=2,15$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=560,3, комнатная температура=0,68 мин.

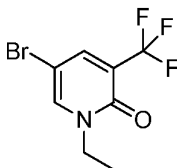
Соединение, указанное ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 193, используя подходящие исходные вещества.

Пример 194. Метил (2-(5-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-3-морфолино-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)этил)карбамат



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 3,16 (ушир.с, 4H), 3,48-3,55 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,81-3,91 (м, 4H), 4,08-4,19 (м, 2H), 6,97 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,69-7,78 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=559,3, комнатная температура=0,89 мин.

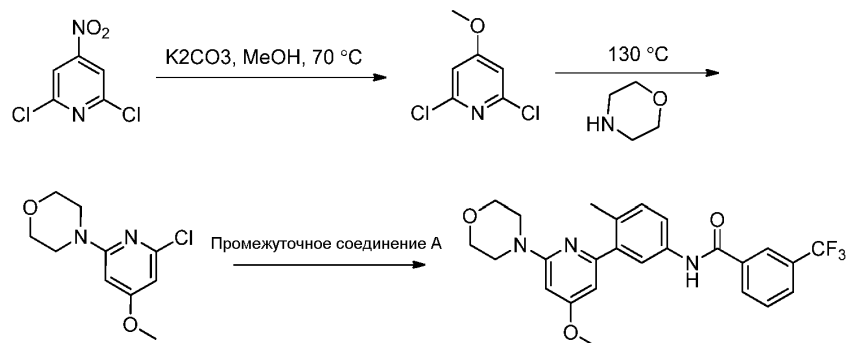
Синтез 5-бром-1-этил-3-(трифторметил)пиридин-2(1Н)-она



В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой и продутой азотом, добавляли 5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ол (1,0 экв.), карбонат калия (2,0 экв.) и ДМФ (0,2М). Смесь перемешивали при комнатной температуре и с помощью шприца добавляли йодэтан (1,2 экв.). Смесь нагревали до 35°C в течение 4 ч, после чего ЖХ-МС указывала на полное превращение. Реакционную смесь обрабатывали, разделяя между водой и этилацетатом, водную фазу экстрагировали еще 3 раза этилацетатом, органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-1-этил-3-(трифторметил)пиридин-2(1Н)-она (67%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,32-1,50 (м, 3H), 4,04 (кв., $J=7,17$ Гц, 2H), 7,63 (ушир.с, 1H), 7,78 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=269,1/271,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 196. N-(3-(4-метокси-6-морфолинопиридин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



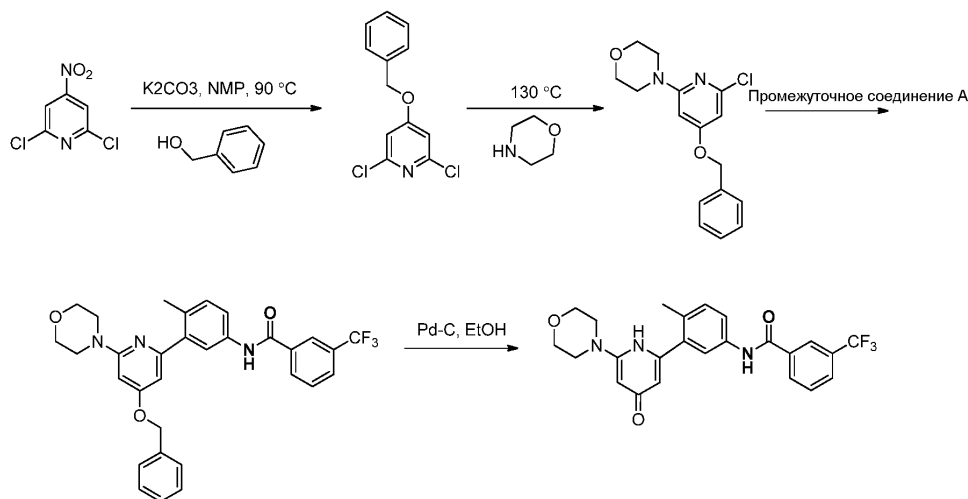
Стадия 1. Смесь 2,6-дихлор-4-нитропиридина (1,0 экв.), карбоната калия (3 экв.) и метанола (20 экв.) нагревали до 70°C в течение 25 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и декантировали от оставшихся твердых продуктов. После концентрирования смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над суль-

фатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с выходом 2,6-дихлор-4-метоксипиридина с выходом 88%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=177,9/179,9, комнатная температура=0,72 мин.

Стадия 2. Смесь 2,6-дихлор-4-метоксипиридина (1,0 экв.) и морфолина (20 экв.) нагревали до 130°C в течение 40 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь центрифугировали и растворимую часть удаляли от твердых веществ. Добавляли воду к растворимой части, что приводило к осаждению продукта. Эту смесь центрифугировали и растворимую часть удаляли. Оставшиеся твердые вещества разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением 4-(6-хлор-4-метоксипиридин-2-ил)морфолина с выходом 43%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=229,1, комнатная температура=0,76 мин.

Стадия 3. Смесь 4-(6-хлор-4-метоксипиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.), карбоната натрия (2M, 8 экв.) и PdCl₂(dppf) (0,5 экв.) в DME (0,1M) нагревали до 108°C в течение 13 мин в микроволновой печи. После удаления растворимой в DME части и концентрирования полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(4-метокси-6-морфолинопиридин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 34%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,4, комнатная температура=0,81 мин.

Пример 197. N-(4-метил-3-(6-морфолино-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. Смесь 2,6-дихлор-4-нитропиридина (1,0 экв.), карбоната калия (2 экв.) и бензильного спирта (2,4 экв.) в NMP (4M) нагревали до 90°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением сырого 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридина и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=254,0/256,0, комнатная температура=1,05 мин.

Стадия 2. Смесь 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридина (1,0 экв.) и морфолина (1,2 экв.) в NMP (2M) нагревали до 130°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением сырого 4-(4-(бензилокси)-6-хлорпиридин-2-ил)морфолина и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=305,0, комнатная температура=1,10 мин.

Стадия 3.

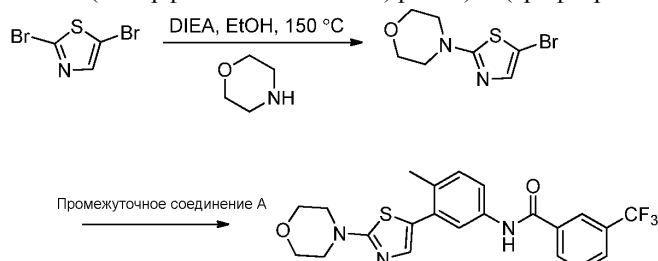
Смесь 4-(4-(бензилокси)-6-хлорпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.), карбоната натрия (2M, 8 экв.) и PdCl₂(dppf) (0,5 экв.) в DME (0,1M) нагревали до 108°C в течение 13 мин в микроволновой печи. После удаления растворимой в DME части и концентрирования полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением сырого N-(3-(4-(бензилокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=548,2, комнатная температура=0,99 мин.

Стадия 4. К N-(3-(4-(бензилокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамиду (1,0 экв.) в EtOH, продукту азотом, добавляли Pd-C (0,2 экв.). Эту смесь затем переносили в

атмосферу водорода. После перемешивания в течение 4 ч атмосферу водорода заменяли на азот и смесь фильтровали через целит. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(6-морфолино-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил) бензамид в виде соли TFA с выходом 10% за четыре стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsol-}d_6$) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,69 (ушир.с, 4H), 6,20-6,50 (м, 1H), 7,30 (ушир.с, 1H), 7,61-7,85 (м, 3H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,17-8,37 (м, 2H), 10,50 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=458,1, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 198. N-(4-метил-3-(2-морфолинотиазол-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

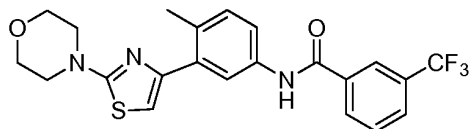


Стадия 1. Раствор 2,5-дибромтиазола (1,0 экв.), морфолина (1,5 экв.) и триэтиламина (4 экв.) нагревали до 150°C в течение 2 ч в микроволновой печи. После концентрирования смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением сырого N-(4-метил-3-(2-морфолинотиазол-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=448,2, комнатная температура=0,83 мин.

Стадия 2. Смесь 4-(5-бромтиазол-2-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.), карбоната натрия (2М, 8 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,5 экв.) в DME (0,1M) нагревали до 108°C в течение 13 мин в микроволновой печи. После удаления растворимой в DME части и концентрирования полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(2-морфолинотиазол-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 15%.

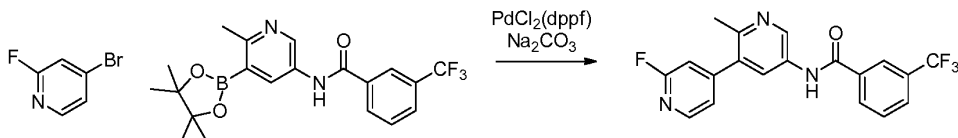
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsol-}d_6$) δ м.д. 2,36 (с, 3H), 3,40-3,43 (м, 4H), 3,70-3,74 (м, 4H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,63 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,72-7,84 (м, 2H), 7,95 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,19-8,33 (м, 2H), 10,45 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=448,2, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 199. N-(4-метил-3-(2-морфолинотиазол-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



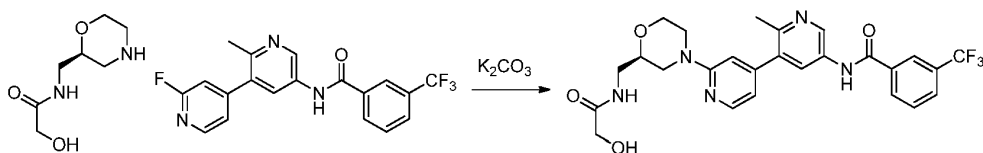
Начиная с 2,4-дибромтиазола синтезировали продукт, используя ту же методику, которая была использована для N-(4-метил-3-(2-морфолинотиазол-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsol-}d_6$) δ м.д. 2,39 (с, 3H), 3,68-3,77 (м, 4H), 6,94 (с, 1H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,77 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,89-8,00 (м, 2H), 8,19-8,34 (м, 2H), 10,43 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=448,2, комнатная температура=0,85 мин.

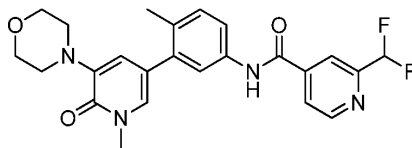


Синтез N-(2'-фтор-2-метил-[3,4'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида.

К раствору 4-бром-2-фторпиридина (1,0 экв.) и N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,08M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Выделяли сырое вещество N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде твердого продукта и использовали в последующей стадии без очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=376,0, комнатная температура=0,71 мин.

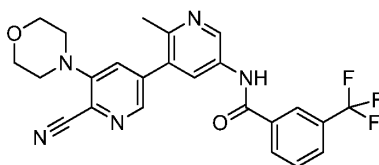


Пример 215. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,17-3,22 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,85-3,91 (м, 4H), 6,67-6,98 (м, 1H), 7,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=455,1, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 222. Синтез N-(6'-циано-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида

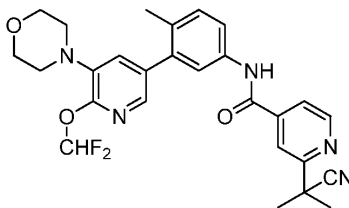


К раствору 5'-амино-2'-метил-5-морфолино-[3,3'-бипиридина]-6-карбонитрила (1,0 экв.) и N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,2 экв.) в DME (0,1M) и 2M карбонате натрия (3 экв.) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенный магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 10 мин в микроволновой печи. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(6'-циано-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 23%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,62 (с, 3H), 3,36-3,43 (м, 4H), 3,87-3,98 (м, 4H), 7,75 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,38 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,20 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=468,1, комнатная температура=0,74 мин.

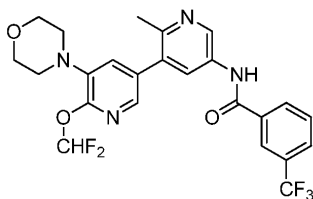
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 222, используя соответствующие бромиды и бороновые эфиры.

Пример 223. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-(дифторметокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



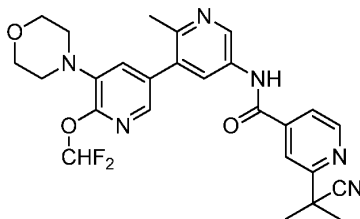
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,74 (с, 6H), 2,12-2,27 (м, 3H), 2,99-3,15 (м, 3H), 3,63-3,84 (м, 3H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,78-7,81 (м, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,69-8,87 (м, 1H), 10,47-10,60 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=508,3, комнатная температура=1,08 мин.

Пример 224. N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



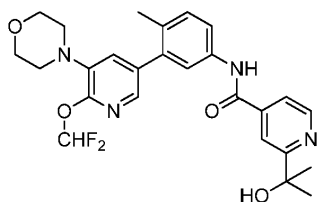
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,97-3,11 (м, 4H), 3,69-3,72 (м, 4H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,69-7,81 (м, 2H), 7,83-7,87 (м, 1H), 7,89-7,99 (м, 1H), 8,10-8,17 (м, 1H), 8,21-8,30 (м, 2H), 8,87-8,95 (м, 1H), 10,73-10,86 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=509,2, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 225. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



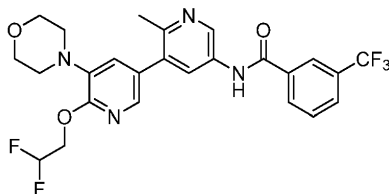
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,74 (с, 6H), 2,12-2,27 (м, 3H), 2,99-3,15 (м, 3H), 3,63-3,84 (м, 3H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,78-7,81 (м, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,69-8,87 (м, 1H), 10,47-10,60 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=508,3, комнатная температура=1,04 мин.

Пример 226. N-(3-(6-(дифторметокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



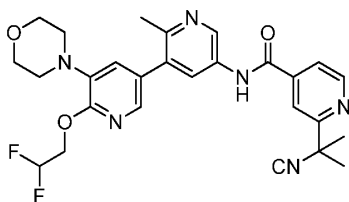
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=499,2, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 227. N-(6'-(2,2-дифторэтокс)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,69 (с, 3H), 3,05-3,20 (м, 4H), 3,76-3,96 (м, 4H), 4,67 (тд, J=14,18, 3,72 Гц, 2H), 6,02-6,59 (м, 1H), 7,36 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,69-7,84 (м, 1H), 7,97 (д, J=7,83 Гц, 2H), 8,23-8,38 (м, 2H), 8,47 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,37 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=523,1, комнатная температура=0,82 мин.

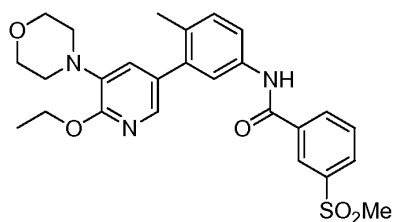
Пример 228. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-(2,2-дифторэтокс)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,67 (с, 3H), 2,98-3,24 (м, 4H), 3,71-4,16 (м, 4H), 4,67 (тд, J=14,18, 3,72 Гц, 2H), 6,03-6,57 (м, 1H), 7,36 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,80-7,92 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,82 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,30 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=523,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 229. Синтез N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсуль-

фонил)бензамида

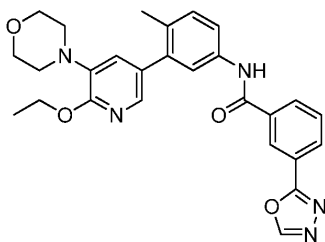


К раствору 3-(6-этоксид-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.) и 3-(метилсульфонил)бензойной кислоты (1,1 экв.) в DMA (0,1M) при 25°C добавляли HOAT (1,3 экв.), *i*-Pr₂NEt (3 экв.) и EDC (1,3 экв.) и смесь перемешивали в течение 20 ч при 25°C. Смесь гасили небольшим количеством воды, разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(3-(6-этоксид-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамид в виде соли TFA с выходом 63%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,35 (т, J=7,04 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 3,05 (ушир.с, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,66-3,82 (м, 4H), 4,38 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,12 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,68-7,74 (м, 2H), 7,81 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,12 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,27 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 10,48 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=496,1, комнатная температура=0,88 мин.

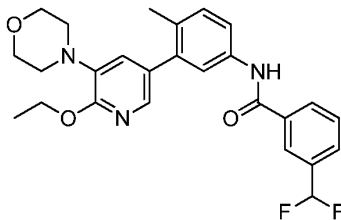
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 229, используя соответствующие амины и кислоты.

Пример 230. N-(3-(6-этоксид-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



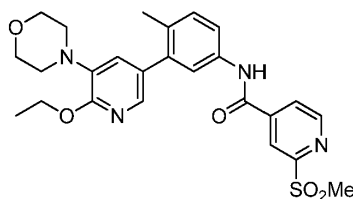
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,35 (т, J=6,85 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,99-3,12 (м, 4H), 3,63-3,80 (м, 4H), 4,38 (кв., J=6,78 Гц, 2H), 7,13 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,70-7,81 (м, 3H), 8,21 (т, J=7,43 Гц, 2H), 8,59 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 10,47 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,1, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 231. 3-(Дифторметил)-N-(3-(6-этоксид-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)бензамид



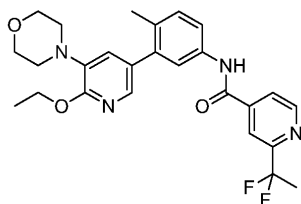
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,35 (т, J=7,04 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 3,05 (ушир.с, 4H), 3,69-3,79 (м, 4H), 4,38 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 6,97-7,25 (м, 2H), 7,27 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,60-7,73 (м, 4H), 7,75-7,81 (м, 1H), 8,09-8,16 (м, 2H), 10,36 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=468,1, комнатная температура=1,02 мин.

Пример 232. N-(3-(6-этоксид-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



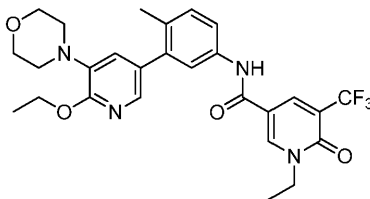
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,35 (т, J=7,04 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,05 (ушир.с, 4H), 3,33 (с, 3H), 3,67-3,79 (м, 4H), 4,38 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,12 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 8,17-8,24 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,98 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,75 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497,1, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 233. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изо-никотинамид



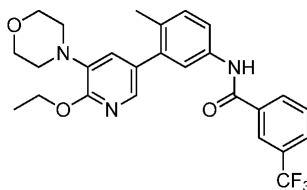
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,03 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,05 (ушир.с, 4H), 3,64-3,80 (м, 4H), 4,38 (кв., $J=6,91$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,68-7,74 (м, 2H), 8,01 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=483,1, комнатная температура=1,00 мин.

Пример 234. N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



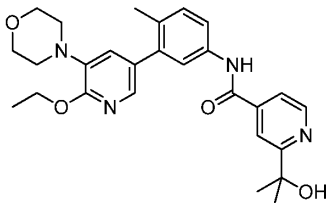
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,29 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,35 (т, $J=6,85$ Гц, 3H), 2,20 (с, 3H), 3,04 (ушир.с, 4H), 3,72 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 4,06 (кв., $J=6,91$ Гц, 2H), 4,38 (кв., $J=6,91$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,12 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=531,1, комнатная температура=0,99 мин.

Пример 235. 3-(6-Этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



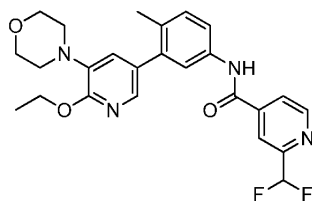
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,07 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 3,68-3,77 (м, 4H), 4,39 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=15,85, 8,02$ Гц, 2H), 7,58 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 8,05 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,45 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=486,1, комнатная температура=1,13 мин.

Пример 236. 3-(6-Этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-N-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-метилбензамид



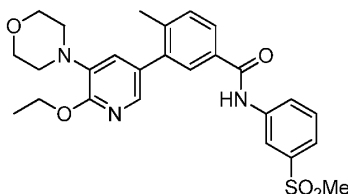
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,41 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,06 (ушир.с, 4H), 3,69-3,77 (м, 4H), 4,39 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,44 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,84-7,90 (м, 2H), 10,11 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=476,2, комнатная температура=0,91 мин.

Пример 237. 2-(Дифторметил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изо-никотинамид



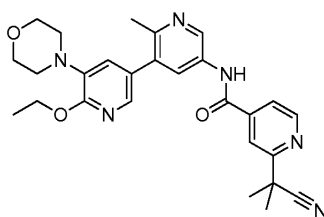
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 3,05 (ушир.с, 4H), 3,68-3,79 (м, 4H), 4,38 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,88-7,22 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,67-7,75 (м, 2H), 8,04 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,61 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=469,1, комнатная температура=0,95 мин.

Пример 238. 3-(6-Этокс-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)бензамид



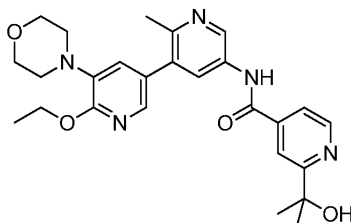
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,06 (ушир.с, 4H), 3,19 (с, 3H), 3,69-3,78 (м, 4H), 4,39 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,58-7,66 (м, 2H), 7,78 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,87-7,93 (м, 2H), 8,12 (дт, $J=5,97$, 2,69 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 10,52 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=496,1, комнатная температура=0,90 мин.

Пример 239. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-этокс-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



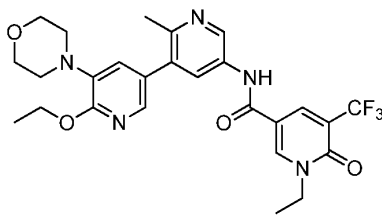
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,49 (с, 3H), 2,99-3,12 (м, 4H), 3,66-3,78 (м, 4H), 4,39 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 10,90 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=487,1, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 240. N-(6'-этокс-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



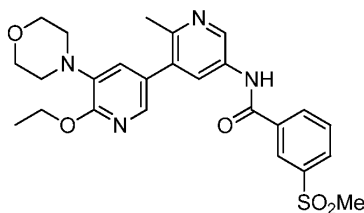
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,48 (с, 6H), 2,53 (с, 3H), 3,07 (ушир.с, 4H), 3,63-3,82 (м, 4H), 4,40 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,72 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 11,00 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=478,1, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 241. N-(6'-этокс-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



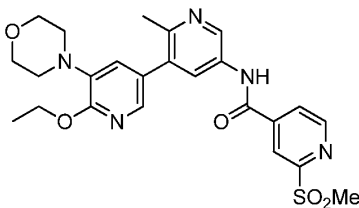
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,29 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,06 (ушир.с, 4H), 3,65-3,80 (м, 4H), 4,08 (кв., $J=7,17$ Гц, 2H), 4,39 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,48 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,78-8,91 (м, 2H), 10,47 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=532,2$, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 242. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(метилсульфонил)бензамид



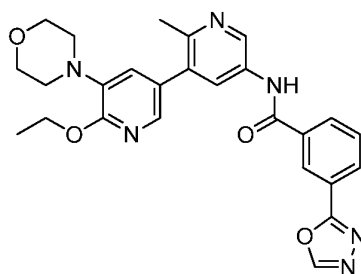
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,07 (ушир.с, 4H), 3,29 (с, 3H), 3,63-3,81 (м, 4H), 4,40 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,31 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,01 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,95 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=497,1$, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 243. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



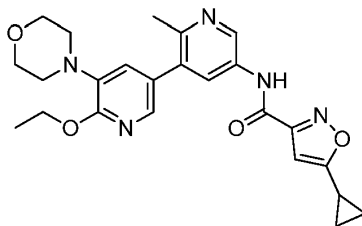
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,48 (ушир.с, 3H), 3,00-3,11 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,68-3,78 (м, 4H), 4,40 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,20-8,26 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,03 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 11,12 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=498,1$, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 244. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



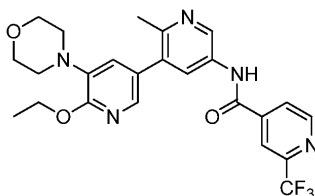
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,07 (ушир.с, 4H), 3,68-3,79 (м, 4H), 4,40 (кв., $J=6,91$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,78-7,85 (м, 2H), 8,21-8,30 (м, 3H), 8,65 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 10,93 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=487,1$, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 245. 5-Циклопропил-N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоксазол-3-карбоксамид



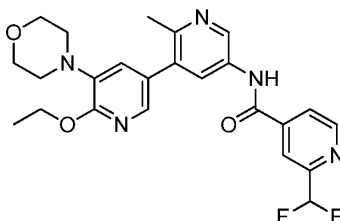
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 0,91 (дд, $J=4,89$, 2,15 Гц, 2Н), 1,07 (дд, $J=8,41$, 2,54 Гц, 2Н), 1,30 (т, $J=7,04$ Гц, 3Н), 2,12-2,22 (м, 1Н), 2,41 (ушир.с, 3Н), 3,01 (ушир.с, 4Н), 3,63-3,74 (м, 4Н), 4,34 (кв., $J=7,04$ Гц, 2Н), 6,59 (с, 1Н), 7,16 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,10 (ушир.с, 1Н), 8,87 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 10,93 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=450,1$, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 246. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



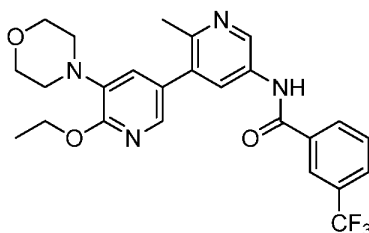
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3Н), 2,46 (ушир.с, 3Н), 3,01-3,13 (м, 4Н), 3,51-3,83 (м, 4Н), 4,39 (кв., $J=7,04$ Гц, 2Н), 7,21 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,79 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,20 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 9,01 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 10,94 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=488,1$, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 247. 2-(Дифторметил)-N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



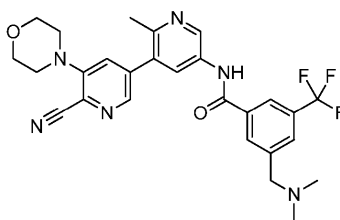
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3Н), 2,49 (с, 3Н), 3,06 (ушир.с, 4Н), 3,62-3,80 (м, 4Н), 4,40 (кв., $J=7,04$ Гц, 2Н), 6,90-7,28 (м, 2Н), 7,81 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 8,14-8,27 (м, 2Н), 8,93 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н), 8,95 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 10,99 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=470,1$, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 248. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



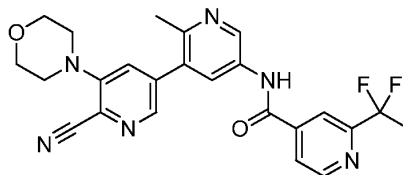
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,36 (т, $J=6,85$ Гц, 3Н), 2,50 (ушир.с, 3Н), 3,07 (ушир.с, 4Н), 3,62-3,81 (м, 4Н), 4,40 (кв., $J=7,04$ Гц, 2Н), 7,24 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,77-7,87 (м, 2Н), 8,01 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,99 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 10,85 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=487,2$, комнатная температура=0,81 мин.

Пример 249. N-(6'-циано-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)бензамид



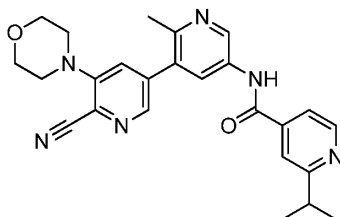
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 2,95 (с, 6H), 3,35-3,40 (м, 4H), 3,88-3,96 (м, 4H), 4,54 (с, 2H), 7,73 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,02 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=525,1, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 250. N-(6'-циано-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



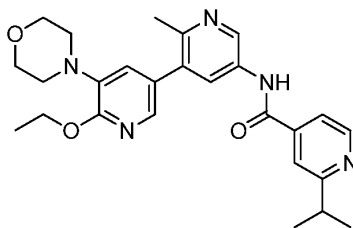
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,09 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,28-3,41 (м, 4H), 3,89-4,01 (м, 4H), 7,33 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,30-8,36 (м, 2H), 8,69 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=468,1, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 251. N-(6'-циано-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид



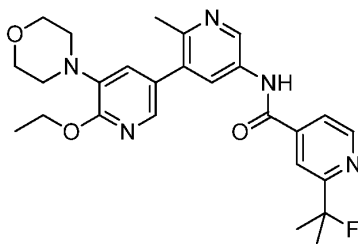
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,61 (с, 3H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,35-3,41 (м, 4H), 3,88-3,96 (м, 4H), 7,74 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=5,48, 1,57$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,36 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=443,2, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 252. N-(6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 1,29 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,07 (ушир.с, 4H), 3,16 (дт, $J=13,69, 6,85$ Гц, 1H), 3,66-3,79 (м, 4H), 4,40 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=5,28, 1,37$ Гц, 1H), 7,80-7,88 (м, 2H), 8,29 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,05 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 11,00 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=462,1, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 253. N-(6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



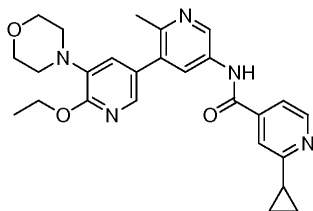
Стадия 1. К раствору 4-(5-бром-2-этоксипиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,7 экв.) в DME (0,3M) и карбонате натрия (2M водн. раствор, 3,0 экв.) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,02 экв.) и раствор нагревали при 100°C в течение 2 ч. Охлажденную смесь выливали в воду со льдом и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь абсорбировали на целит и хроматографировали на силикагеле (ISCO, 0-70% этилацетат в гептане). Чистые фракции концентрировали с получением 6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 78%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,47 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 3,08-3,19 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,64 (ушир.с, 2H), 3,84-3,96 (м, 4H), 4,48 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=315,1, комнатная температура=0,50 мин.

Стадия 2. К раствору 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (1,3 экв.), 6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин (1,0 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,5 экв.) в DCM (0,12M) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (1,3 экв.), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщ. бикарбонатом натрия, органическую фазу концентрировали досуха и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-8% метанол в этилацетате) с получением N-(6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил) изоникотинамида.

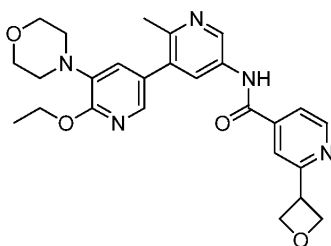
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,71-1,77 (м, 6H), 2,51 (с, 3H), 3,09-3,21 (м, 4H), 3,85-3,96 (м, 4H), 4,49 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,64 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J=4,70$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=480,3, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 254. 2-Циклопропил-N-(6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



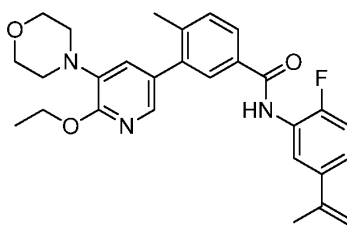
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,10-1,19 (м, 2H), 1,23 (дт, $J=7,92$, 3,08 Гц, 2H), 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,23-2,34 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 3,07-3,19 (м, 4H), 3,82-3,91 (м, 4H), 4,50 (д, $J=7,04$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=5,48$, 1,57 Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 8,46 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,35 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=460,1, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 255. N-(6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(оксетан-3-ил)изоникотинамид



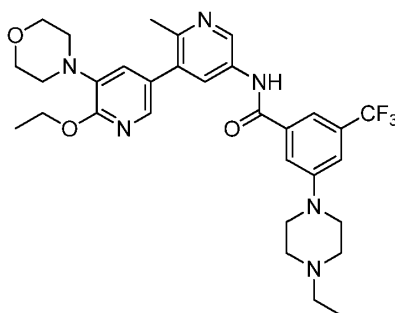
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,10-3,21 (м, 4H), 3,82-3,89 (м, 4H), 4,50 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 4,53-4,62 (м, 1H), 4,97 (т, $J=6,26$ Гц, 2H), 5,11 (дд, $J=8,61$, 5,87 Гц, 2H), 7,31 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 7,82-7,89 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 8,48 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=476,3, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 256. 3-(6'-Этокси-5'-морфолинопиридин-3-ил)-N-(2-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-4-метилбензамид



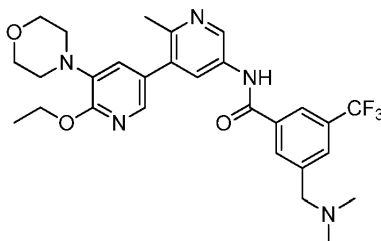
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,13-3,19 (м, 4H), 3,82-3,90 (м, 4H), 4,47 (д, $J=7,04$ Гц, 2H), 5,08-5,12 (м, 1H), 5,34-5,39 (м, 1H), 7,11-7,20 (м, 1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,80-7,91 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=476,3$, комнатная температура=1,12 мин.

Пример 257. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид



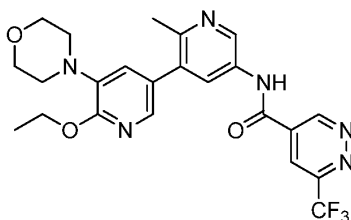
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (дт, $J=16,04$, 7,24 Гц, 6H), 2,67 (с, 3H), 3,12-3,19 (м, 4H), 3,20-3,28 (м, 2H), 3,72 (ушир.с, 1H), 3,82-3,90 (м, 4H), 4,10 (ушир.с, 1H), 4,50 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,82-7,88 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=599,4$, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 258. 3-((Диметиламино)метил)-N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-5-(трифторметил)бензамид



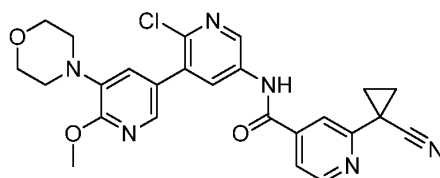
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,46 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,93 (с, 6H), 3,11-3,23 (м, 4H), 3,81-3,91 (м, 4H), 4,47-4,56 (м, 4H), 7,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,45-8,50 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 9,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=544,3$, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 259. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид



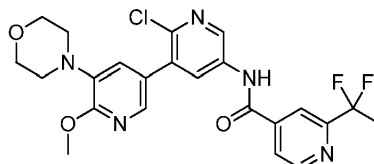
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,08-3,21 (м, 4H), 3,80-3,95 (м, 4H), 4,50 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=489,2$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 260. N-(2-хлор-6'-метоксид-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(1-цианоциклопропил)изоникотинамид



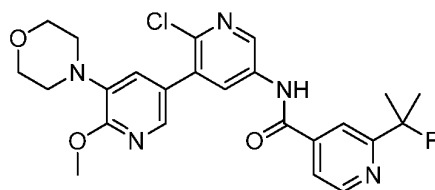
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,78-1,93 (м, 4H), 3,13-3,25 (м, 4H), 3,82-3,95 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 7,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 7,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=491,1, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 261. N-(2-хлор-6'-метокси-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



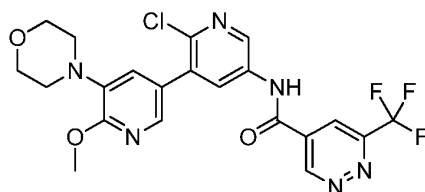
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,05 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 3,11-3,25 (м, 4H), 3,83-3,94 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 7,42 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=490,1, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 262. N-(2-хлор-6'-метокси-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



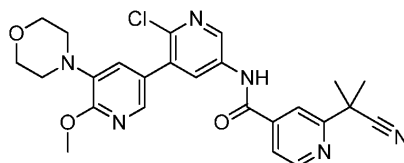
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,68-1,83 (м, 6H), 3,10-3,22 (м, 4H), 3,81-3,93 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 7,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=2,74$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,1, комнатная температура=0,88 мин.

Пример 263. N-(2-хлор-6'-метокси-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид



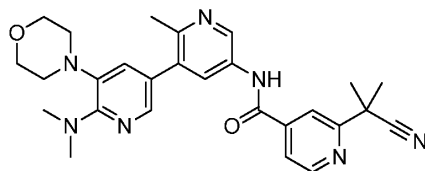
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,11-3,20 (м, 4H), 3,82-3,93 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 7,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 9,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=495,1, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 264. N-(2-хлор-6'-метокси-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



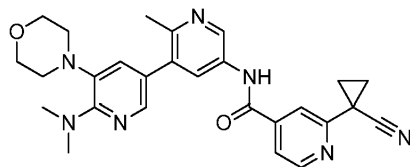
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,84 (с, 6H), 3,11-3,21 (м, 4H), 3,82-3,93 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=4,89$, 1,37 Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,77-8,84 (м, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=493,1, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 265. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



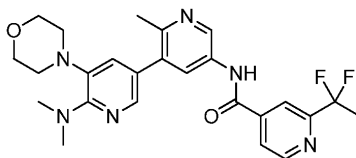
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,83 (с, 6H), 2,65 (с, 3H), 3,02-3,12 (м, 4H), 3,33 (с, 6H), 3,87-3,96 (м, 4H), 7,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,2, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 266. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



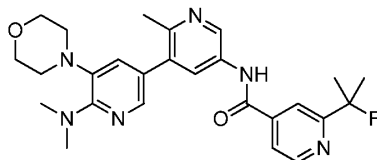
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,77-1,92 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 3,02-3,11 (м, 4H), 3,33 (с, 6H), 3,86-3,96 (м, 4H), 7,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 9,15 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 267. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



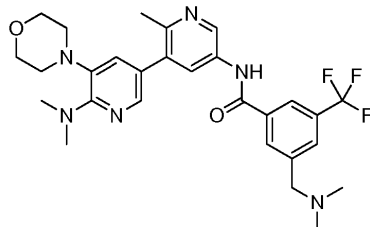
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,05 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,02-3,11 (м, 4H), 3,34 (с, 6H), 3,87-3,96 (м, 4H), 7,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,2, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 268. N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



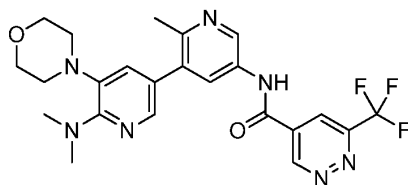
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,69-1,83 (м, 6H), 2,65 (с, 3H), 3,03-3,13 (м, 4H), 3,32 (с, 6H), 3,88-3,98 (м, 4H), 7,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,09$, 1,96 Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,14 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=479,3, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 269. N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)бензамид



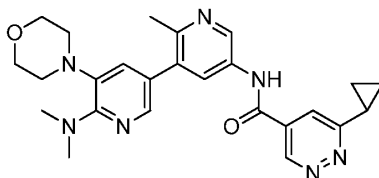
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,64 (с, 3H), 2,94 (с, 6H), 3,05-3,12 (м, 4H), 3,31 (с, 6H), 3,88-3,96 (м, 4H), 4,54 (с, 2H), 7,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=9,39$ Гц, 2H), 9,14 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,3, комнатная температура=0,49 мин.

Пример 270. N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



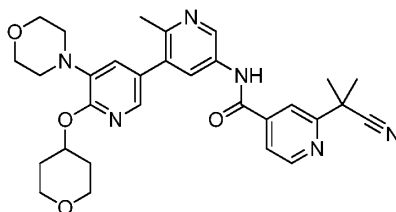
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,61 (с, 3H), 3,05-3,13 (м, 4H), 3,33 (с, 6H), 3,88-3,97 (м, 4H), 7,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,99 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,92 (д, $J=1,57$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,1, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 271. 6-Циклопропил-N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



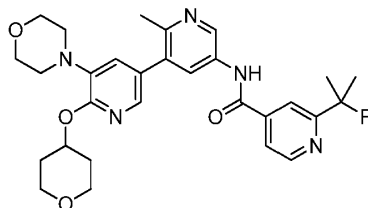
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,18-1,37 (м, 4H), 2,36-2,46 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 3,03-3,13 (м, 4H), 3,33 (ушир.с, 6H), 3,85-3,98 (м, 4H), 7,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,05 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,42 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=460,2, комнатная температура=0,47 мин.

Пример 272. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



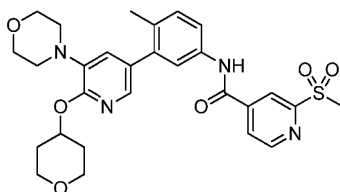
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81-1,93 (м, 8H), 2,08-2,23 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,16-3,25 (м, 4H), 3,69 (ддд, $J=11,54, 8,22, 3,33$ Гц, 2H), 3,82-3,93 (м, 4H), 3,94-4,04 (м, 2H), 5,46 (тт, $J=7,92, 3,81$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,84-7,93 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,3, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 273. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,67-1,80 (м, 6H), 1,86 (дтд, $J=12,72, 8,31, 8,31, 3,91$ Гц, 2H), 2,09-2,23 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 3,15-3,24 (м, 4H), 3,69 (ддд, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Гц, 2H), 3,81-3,93 (м, 4H), 3,94-4,06 (м, 2H), 5,46 (дт, $J=7,83, 3,91$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=536,3, комнатная температура=0,69 мин.

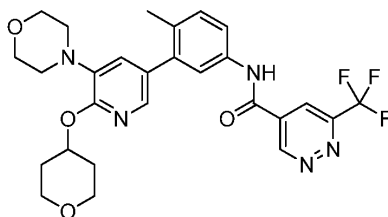
Пример 274. N-(4-метил-3-(5-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,77-1,94 (м, 2H), 2,08-2,21 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 3,16-3,23 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,69 (ддд, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Гц, 2H), 3,82-3,94 (м, 4H), 3,94-4,07 (м, 2H), 5,41 (тт, $J=7,97, 3,96$

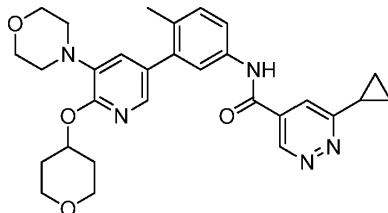
Гц, 1Н), 7,27 (д, J=1,57 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,60-7,69 (м, 2Н), 7,76 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,17 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,94 (д, J=5,09 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=553,2, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 275. N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



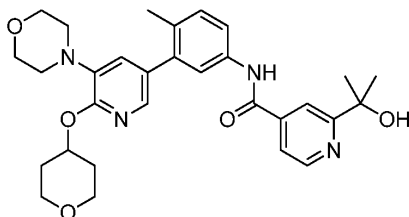
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,86 (дтд, J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91 Гц, 2Н), 2,07-2,22 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 3,14-3,25 (м, 4Н), 3,68 (ддд, J=11,44, 8,31, 3,33 Гц, 2Н), 3,82-3,94 (м, 4Н), 3,95-4,06 (м, 2Н), 5,41 (дт, J=7,92, 4,06 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,61-7,72 (м, 2Н), 7,76 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,59 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 9,88 (д, J=1,96 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=544,3, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 276. 6-Циклопропил-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



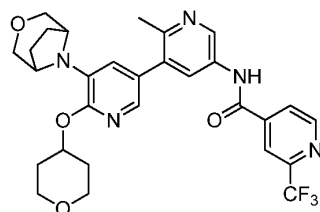
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,18-1,39 (м, 4Н), 1,85 (дтд, J=12,81, 8,46, 8,46, 3,91 Гц, 2Н), 2,06-2,19 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 2,35-2,50 (м, 1Н), 3,14-3,22 (м, 4Н), 3,68 (ддд, J=11,44, 8,31, 3,33 Гц, 2Н), 3,81-3,92 (м, 4Н), 3,93-4,04 (м, 2Н), 5,40 (тт, J=7,92, 3,81 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,57-7,69 (м, 2Н), 7,74 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,05 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 9,44 (д, J=1,96 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,2, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 277. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



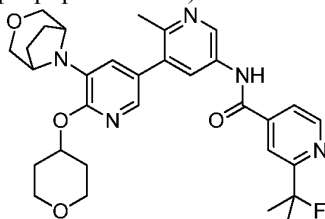
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,69 (с, 6Н), 1,85 (дтд, J=12,77, 8,39, 8,39, 3,72 Гц, 2Н), 2,07-2,21 (м, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 3,09-3,21 (м, 4Н), 3,69 (ддд, J=11,64, 8,31, 3,13 Гц, 2Н), 3,81-3,93 (м, 4Н), 3,94-4,06 (м, 2Н), 5,41 (тт, J=7,92, 3,81 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 7,67 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1Н), 7,74 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,10 (дд, J=5,48, 1,56 Гц, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,77 (д, J=5,48 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=533,3, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 278. N-(5'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метил-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



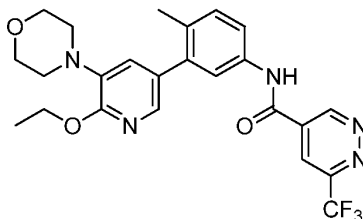
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,79-1,92 (м, 2Н), 1,95-2,10 (м, 4Н), 2,10-2,20 (м, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 3,59-3,72 (м, 4Н), 3,89-4,01 (м, 4Н), 4,21 (ушир.с, 2Н), 5,43 (дт, J=7,83, 3,91 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,40 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,97 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 9,27 (д, J=2,35 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=570,2, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 279. N-(5'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метил-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



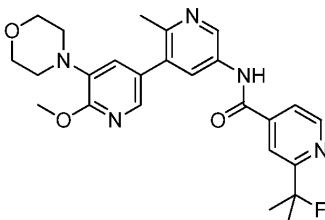
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,84 (дтд, $J=12,67$, 8,34, 8,34, 3,91 Гц, 2H), 1,95-2,10 (м, 4H), 2,10-2,21 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,60-3,74 (м, 4H), 3,88-4,03 (м, 4H), 4,22 (ушир.с, 2H), 5,43 (дт, $J=7,83$, 3,91 Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=562,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 280. N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



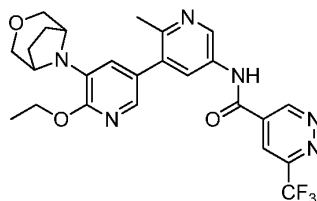
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,46 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,14-3,21 (м, 4H), 3,83-3,91 (м, 4H), 4,47 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63-7,71 (м, 2H), 7,75 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,87 (д, $J=1,57$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=488,1, комнатная температура=0,94 мин.

Пример 281. N-(6'-метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



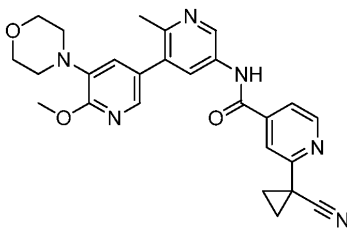
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,09-3,19 (м, 4H), 3,83-3,90 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,90 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=466,3, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 282. N-(5'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6'-этокси-2-метил-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



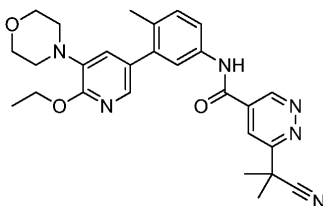
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,96-2,13 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 3,61 (д, $J=10,17$ Гц, 2H), 3,91 (д, $J=10,56$ Гц, 2H), 4,22 (ушир.с, 2H), 4,48 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,92 (д, $J=1,57$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=515,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 283. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(6'-метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



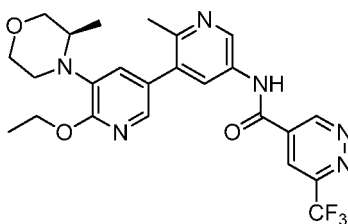
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,85 (дт, $J=12,52$, 2,93 Гц, 4Н), 2,69 (с, 3Н), 3,11-3,19 (м, 4Н), 3,81-3,91 (м, 4Н), 4,05 (с, 3Н), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,78 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1Н), 7,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 8,70 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н), 9,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=471,3$, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 284. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



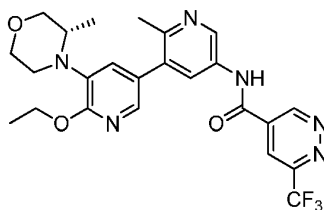
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,49 (т, $J=6$, 94 Гц, 3Н), 1,94 (с, 6Н), 2,31 (с, 3Н), 3,18-3,25 (м, 4Н), 3,85-3,93 (м, 4Н), 4,51 (д, $J=7,25$ Гц, 2Н), 7,33 (с, 2Н), 7,67 (с, 2Н), 7,80 (с, 1Н), 8,38 (д, $J=1,89$ Гц, 1Н), 9,64 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=487,2$, комнатная температура=0,88 мин.

Пример 285. (R)-N-(6'-этоксипиридин-2-метил-5'-(3-метилморфолино)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



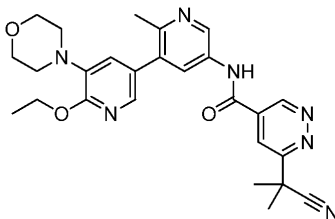
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,01 (д, $J=6,31$ Гц, 3Н), 1,42-1,51 (м, 3Н), 2,69 (с, 3Н), 2,84-2,95 (м, 1Н), 3,37-3,63 (м, 2Н), 3,78-3,96 (м, 4Н), 4,40-4,61 (м, 2Н), 7,39-7,45 (м, 1Н), 7,90-7,97 (м, 1Н), 8,36-8,43 (м, 1Н), 8,63-8,68 (м, 1Н), 9,23-9,29 (м, 1Н), 9,91-9,98 (м, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=503,1$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 286. (S)-N-(6'-этоксипиридин-2-метил-5'-(3-метилморфолино)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



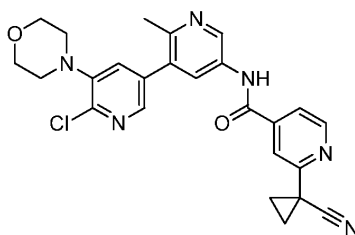
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,98 (д, $J=6$, 65 Гц, 3Н), 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3Н), 2,66 (с, 3Н), 2,88 (дд, $J=11,93$, 6,06, 3,13 Гц, 1Н), 3,34-3,39 (м, 1Н), 3,54 (дд, $J=11,15$, 5,28 Гц, 1Н), 3,75-3,95 (м, 4Н), 4,41-4,60 (м, 2Н), 7,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 7,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 8,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 9,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=503,1$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 287. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-этоксипиридин-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



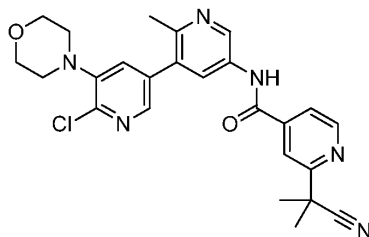
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,92 (с, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,11-3,19 (м, 4H), 3,81-3,90 (м, 4H), 4,50 (д, $J=7,04$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,43 (дд, $J=9,19$, 2,15 Гц, 2H), 9,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=488,1$, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 288. N-(6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(1-цианоциклопропил)изоникотинамид



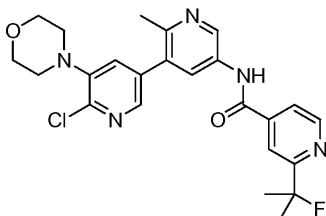
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,78-1,91 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 3,15-3,22 (м, 4H), 3,85-3,94 (м, 4H), 7,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,15 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=475,1$, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 289. N-(6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



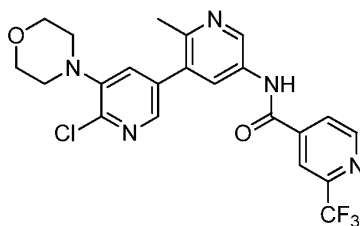
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,82 (с, 6H), 2,63 (с, 3H), 3,15-3,22 (м, 4H), 3,84-3,93 (м, 4H), 7,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=4,89$, 1,37 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=477,1$, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 290. N-(6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



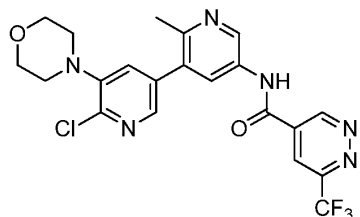
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,14-3,21 (м, 4H), 3,81-3,93 (м, 4H), 7,67 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,09$, 1,96 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,26 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=470,1$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 291. N-(6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



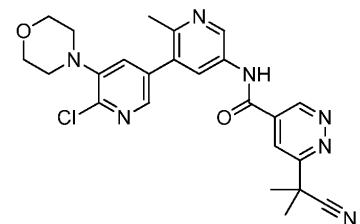
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,63 (с, 3H), 3,14-3,22 (м, 4H), 3,85-3,93 (м, 4H), 7,66 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=478,1, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 292. N-(6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



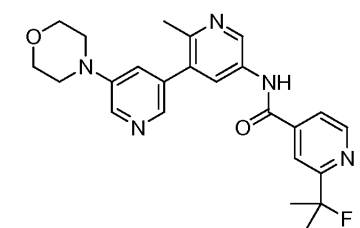
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,60 (с, 3H), 3,14-3,21 (м, 4H), 3,84-3,95 (м, 4H), 7,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=479,1, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 293. N-(6'-хлор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(2-цианопропан-2-ил)пиридазин-4-карбоксамид



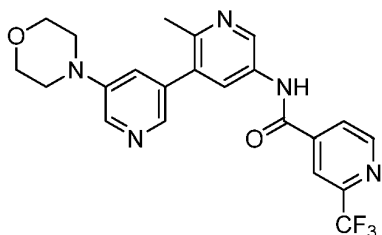
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,93 (с, 6H), 2,63 (с, 3H), 3,15-3,22 (м, 4H), 3,83-3,94 (м, 4H), 7,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=478,3, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 294. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 3,44-3,50 (м, 4H), 3,85-3,93 (м, 4H), 7,82 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,28 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,07 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=436,4, комнатная температура=0,52 мин.

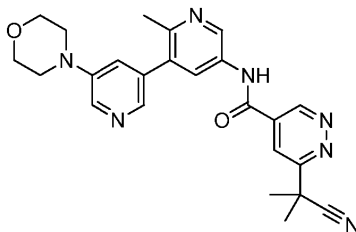
Пример 295. N-(2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,42-3,47 (м, 4H), 3,84-3,94 (м, 4H), 8,01 (с, 1H), 8,16

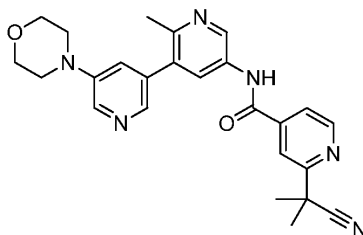
(д, J=3,91 Гц, 1H), 8,26 (д, J=0,78 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,74 Гц, 1H), 8,92-9,00 (м, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=444,3, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 296. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



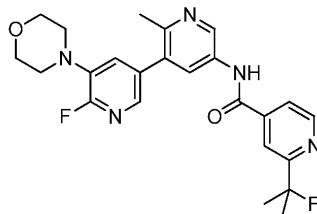
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,92 (с, 6H), 2,55 (с, 3H), 3,42-3,48 (м, 4H), 3,82-3,93 (м, 4H), 8,02 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,17 Гц, 1H), 8,40 (т, J=1,96 Гц, 2H), 8,46 (д, J=2,74 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,65 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=444,1, комнатная температура=0,45 мин.

Пример 297. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотин-амид



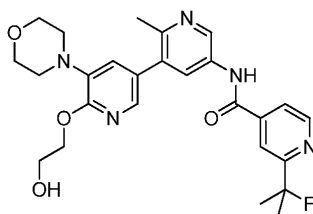
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,82 (с, 6H), 2,57 (с, 3H), 3,42-3,51 (м, 4H), 3,83-3,92 (м, 4H), 7,85 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,02 (д, J=0,78 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,26 (д, J=1,17 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,74 Гц, 1H), 8,81 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,99 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=443,4, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 298. N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



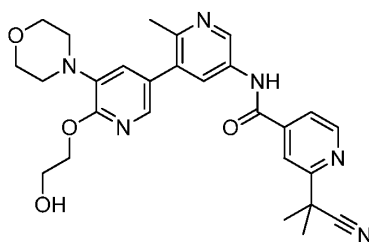
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 3,16-3,24 (м, 4H), 3,82-3,91 (м, 4H), 7,57 (дд, J=9,78, 1,96 Гц, 1H), 7,79-7,87 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,44 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,29 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=454,1, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 299. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6'-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



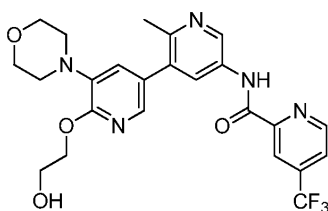
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,67-2,73 (м, 3H), 3,16-3,22 (м, 4H), 3,85-3,91 (м, 4H), 3,93-3,99 (м, 2H), 4,50-4,57 (м, 2H), 7,33 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,81-7,88 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,46 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,34 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=496,1, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 300. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



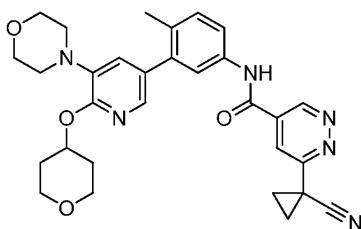
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,76-1,86 (м, 6H), 2,66-2,71 (м, 3H), 3,16-3,23 (м, 4H), 3,83-3,89 (м, 4H), 3,91-3,97 (м, 2H), 4,51-4,56 (м, 2H), 7,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,84-7,88 (м, 2H), 8,11-8,15 (м, 1H), 8,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=503,4$, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 301. N-(6'-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид



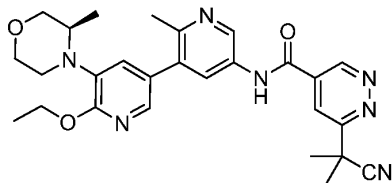
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,67-2,72 (м, 3H), 3,16-3,23 (м, 4H), 3,84-3,90 (м, 4H), 3,92-3,98 (м, 2H), 4,49-4,57 (м, 2H), 7,34 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,67 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,02 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=504,3$, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 302. 6-(1-Дианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



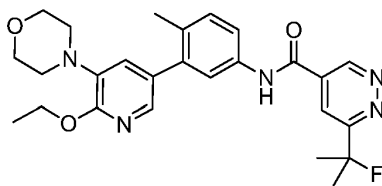
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 1,63-1,74 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 2H), 2,01 (д, $J=3,13$ Гц, 4H), 2,22 (с, 3H), 3,06 (ушир.с, 4H), 3,54 (ддд, $J=11,35, 8,41, 2,93$ Гц, 2H), 3,68-3,76 (м, 4H), 3,78-3,86 (м, 2H), 5,31 (дт, $J=7,92, 4,06$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,53 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,70 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=541,2$, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 303. (R)-6-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6'-этокси-2-метил-5'-(3-метилморфолино)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



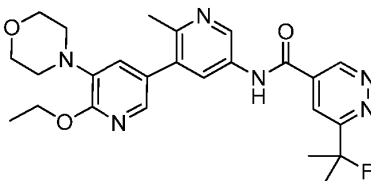
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,01 (д, $J=6,31$ Гц, 3H), 1,48 (т, $J=6,94$ Гц, 3H), 1,95 (с, 6H), 2,72 (с, 3H), 2,86-2,95 (м, 1H), 3,42-3,44 (м, 1H), 3,53-3,62 (м, 1H), 3,91 (ушир.с, 4H), 4,42-4,61 (м, 2H), 7,45 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 8,46 (дд, $J=7,09, 2,36$ Гц, 2H), 9,34 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,70 (д, $J=1,89$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=502,2$, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 304. N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридазин-4-карбоксамид



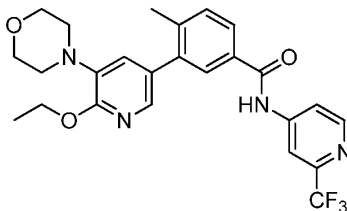
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,78-1,91 (м, 6H), 2,27 (с, 3H), 3,11-3,23 (м, 4H), 3,81-3,93 (м, 4H), 4,47 (д, $J=7,04$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,2, комнатная температура=0,92 мин.

Пример 305. N-(6'-этокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,79-1,93 (м, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,08-3,21 (м, 4H), 3,80-3,94 (м, 4H), 4,50 (д, $J=7,04$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=481,2, комнатная температура=0,66 мин.

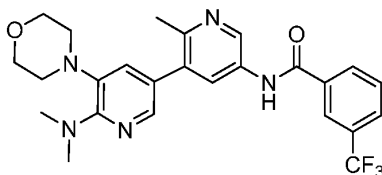
Пример 306. Синтез 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метил-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)бензамида



К раствору 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты (1,0 экв.) в DCM (0,1M) при 0°C добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (1,2 экв.) и смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Смесь затем добавляли к раствору 4-амино-2-(трифторметил)пиридина (1,3 экв.) и Et_3N (3 экв.) в DCM (0,1M) и реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали, помещали в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метил-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)бензамид в виде соли TFA с выходом 52%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 1,35 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,27-2,35 (м, 3H), 3,06 (ушир.с, 4H), 3,72 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,39 (д, $J=7,04$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,87-7,96 (м, 2H), 8,06 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 10,81 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,1, комнатная температура=1,09 мин.

Пример 307. Синтез N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида



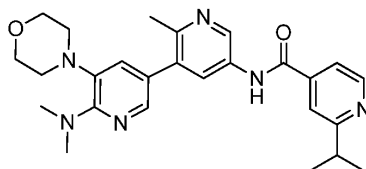
К раствору N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в ДМФ (0,25M) добавляли 5,6M раствор диметиламина в этаноле (5,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Охлажденную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA, светло-желтое твердое вещество, с выходом 28%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,65 (с, 3H), 3,04-3,12 (м, 4H), 3,30 (с, 6H), 3,87-3,96 (м, 4H), 7,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,74-7,83 (м, 1H), 7,90 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H),

8,34 (с, 1H), 8,46 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,13 (д, J=1,96 Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,60 мин.

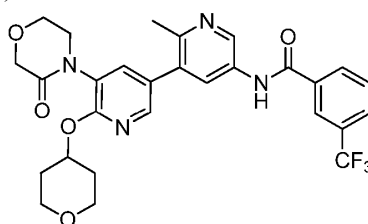
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 307, используя подходящие исходные вещества.

Пример 308. N-(6'-(диметиламино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,42 (д, J=7,04 Гц, 6H), 2,65 (с, 3H), 3,02-3,11 (м, 4H), 3,33 (с, 6H), 3,86-3,97 (м, 4H), 7,65 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=5,48, 1,57 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,47 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,77 (д, J=5,48 Гц, 1H), 9,12 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=461,2, комнатная температура=0,45 мин.

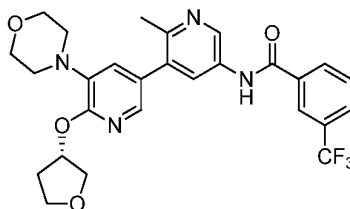
Пример 309. Синтез N-(2-метил-5'-(3-оксоморфолино)-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида



К раствору N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,1M) добавляли бензилтриэтилхлорид аммония (6,1 экв.) и калий перманганат (6,0 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и обрабатывали бисульфитом натрия (18 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество воды и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(2-метил-5'-(3-оксоморфолино)-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA, белое твердое вещество, с выходом 27%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,80-1,94 (м, 2H), 2,13 (ддд, J=9,59, 6,46, 3,13 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,69 (ддд, J=11,54, 7,83, 3,33 Гц, 2H), 3,79 (т, J=5,09 Гц, 2H), 3,97 (ддд, J=11,25, 6,95, 3,72 Гц, 2H), 4,06-4,16 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 5,48 (тт, J=7,58, 3,77 Гц, 1H), 7,76-7,84 (м, 1H), 7,92 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,26-8,33 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,28 (д, J=2,35 Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=557,2, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 310. Синтез (S)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида



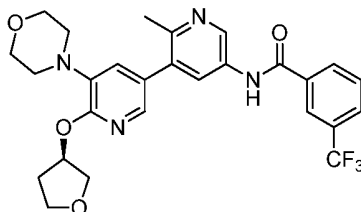
К раствору (S)-(+)-3-гидрокситетрагидрофурана (5 экв.) в диоксане (0,1M) при 25°C добавляли NaN (5,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили несколькими каплями воды и концентрировали. Сырое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (S)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA, бледно-желтое твердое вещество с выходом 44%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsod>) δ м.д. 2,05-2,13 (м, 1H), 2,22-2,29 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 3,08 (ушир.с, 4H), 3,71-3,78 (м, 4H), 3,78-3,91 (м, 3H), 3,96 (дд, J=10,37, 4,50 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=5,87, 4,70 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,78-7,90 (м, 2H), 8,02 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H),

8,99 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,85 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=529,2, комнатная температура=0,77 мин.

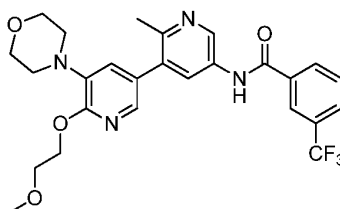
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 310, используя подходящие исходные вещества. Отличия в протоколах обработки и/или очистки указаны, где необходимо.

Пример 311. (R)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



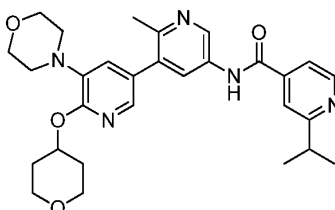
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,09 (д, $J=6$, 65 Гц, 1H), 2,22-2,31 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 3,08 (ушир.с, 4H), 3,67-3,77 (м, 4H), 3,78-3,91 (м, 3H), 3,96 (дд, $J=10,17$, 4,70 Гц, 1H), 5,55-5,67 (м, 1H), 7,28 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 8,03 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 10,88 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=529,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 312. N-(6'-(2-метоксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



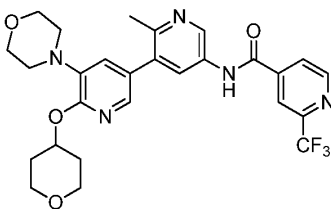
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,49 (с, 3H), 3,05-3,12 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,67-3,77 (м, 6H), 4,42-4,49 (м, 2H), 7,25 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 8,01 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,97 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,83 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=517,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 313. 2-Изопропил-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



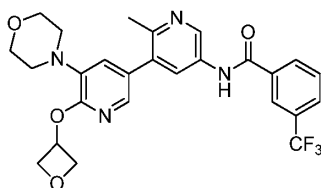
^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,39 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 1,84 (дтд, $J=12,77$, 8,29, 8,29, 3,91 Гц, 2H), 2,08-2,18 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,15-3,19 (м, 4H), 3,21-3,27 (м, 1H), 3,67 (ддд, $J=11,35$, 8,22, 3,13 Гц, 2H), 3,83-3,90 (м, 4H), 3,93-4,01 (м, 2H), 5,44 (тт, $J=7,83$, 3,91 Гц, 1H), 7,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=5,28$, 1,37 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=518,3, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 314. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,85 (тд, $J=8,51$, 4,11 Гц, 2H), 2,08-2,19 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,13-3,18 (м, 4H), 3,67 (ддд, $J=11,64$, 8,31, 3,13 Гц, 2H), 3,82-3,90 (м, 4H), 3,93-4,01 (м, 2H), 5,44 (тт, $J=7,83$, 3,91 Гц, 1H), 7,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,28 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=544,3, комнатная температура=0,69 мин.

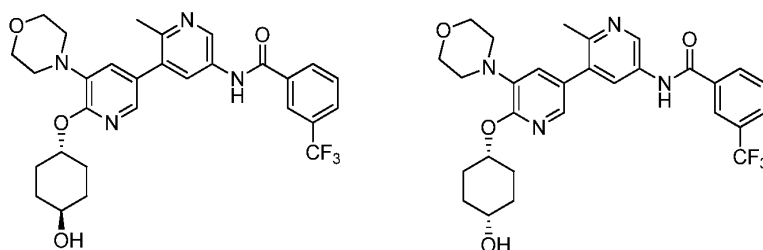
Пример 315. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-(оксетан-3-илокси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Реакционную смесь гасили водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и этилацетатом с градиентом 0-100%. Чистые фракции продукта концентрировали, снова растворяли в ацетонитрил/вода и лиофилизировали. Выделяли N-(2-метил-5'-морфолино-6'-(оксетан-3-илокси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде белого твердого вещества с выходом 44%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,43 (с, 3H), 3,13 (ушир.с, 4H), 3,70-3,83 (м, 4H), 4,62 (дд, $J=7,04$, 5,48 Гц, 2H), 4,93 (т, $J=6,85$ Гц, 2H), 5,63 (кв., $J=5,67$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,84 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,65 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=515,1$, комнатная температура=0,72 мин.

Примеры 316 и 317. N-(6'-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид и N-(6'-(((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид

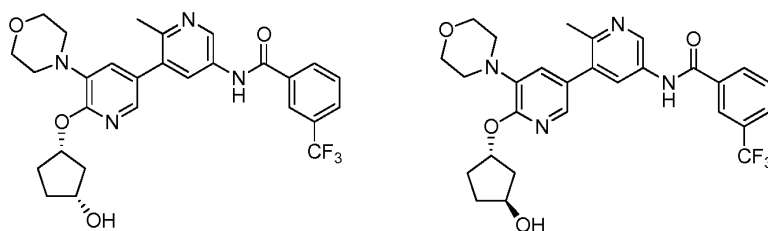


После первоначальной очистки препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили вторую очистку смеси диастереоизомеров посредством хиральной ВЭЖХ (SFC, метанол, колонка 0J). Выделяли N-(6'-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид и N-(6'-(((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде белых твердых веществ. Стереохимическая идентичность двух пиков не была определена.

Пик 1 (выход 11%, комнатная температура=1,91 мин). ^1H ЯМР (400 МГц, cdcl_3) δ м.д. 1,70-1,91 (м, 6H), 2,08-2,19 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 3,12-3,22 (м, 4H), 3,83-3,93 (м, 5H), 5,32 (ушир.с, 1H), 7,04 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,61-7,71 (м, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,92 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,62 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=557,2$, комнатная температура=0,75.

Пик 2 (выход 4%, комнатная температура=5,19 мин) ^1H ЯМР (400 МГц, cdcl_3) δ м.д. 1,59-1,72 (м, 4H), 2,06 (д, $J=6,26$ Гц, 2H), 2,23-2,32 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 3,14 (ушир.с, 4H), 3,80-3,93 (м, 5H), 5,15-5,25 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,68 (т, $J=7,63$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,82-7,90 (м, 2H), 8,09 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,12-8,19 (м, 2H), 8,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=557,2$, комнатная температура=0,75 мин.

Примеры 318 и 319. рац.-N-(6'-(((1,3-цис)-3-гидроксициклопентил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид и рац.-N-(6'-(((1,3-транс)-3-гидроксициклопентил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



После первоначальной очистки препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили вторую очистку смеси диастереоизомеров посредством хиральной ВЭЖХ (SFC, этанол, колонка 0J). Выделяли рац.-

N-(6'-(((1,3-цис)-3-гидроксициклопентил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (пик 1, комнатная температура=2,28 мин) с выходом 6% и рац.-N-(6'-(((1,3-транс)-3-гидроксициклопентил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (пик 2, комнатная температура=5,35 мин) с выходом 4% в виде белых твердых веществ.

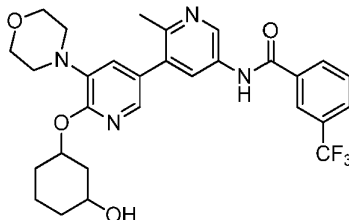
Рац.-N-(6'-(((1,3-цис)-3-гидроксициклопентил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид.

¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl3>) δ м.д. 1,90-2,08 (м, 4H), 2,09-2,28 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,97-3,08 (м, 2H), 3,10-3,24 (м, 2H), 3,79-3,95 (м, 4H), 4,40 (ушир.с, 1H), 5,69 (ушир.с, 1H), 7,11 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,81-7,89 (м, 3H), 8,09 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,74 Гц, 2H), 8,62 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,1, комнатная температура=0,72 мин.

Рац.-N-(6'-(((1,3-транс)-3-гидроксициклопентил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид.

¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl3>) δ м.д. 1,67-1,80 (м, 1H), 1,87-1,99 (м, 1H), 2,06-2,16 (м, 1H), 2,19 (т, J=4,89 Гц, 2H), 2,31-2,44 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 3,12 (д, J=2,74 Гц, 4H), 3,88 (т, J=4,30 Гц, 4H), 4,58 (д, J=4,30 Гц, 1H), 5,68 (ушир.с, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,63-7,72 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,83-7,91 (м, 2H), 8,09 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,14 (д, J=6,26 Гц, 2H), 8,61 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,1, комнатная температура=0,73 мин.

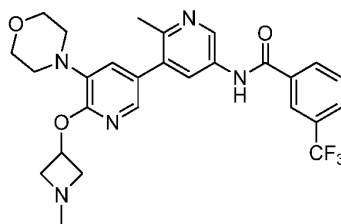
Пример 320. N-(6'-((3-гидроксициклогексил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



После первоначальной очистки препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили вторую очистку смеси диастереоизомеров посредством хиральной ВЭЖХ (SFC, изопропанол, колонка OD). Один из четырех энантиомерно чистых возможных стереоизомеров выделяли в чистой форме (комн.темп.=10,29 мин); абсолютная или относительная конфигурация этого соединения не была определена. Выделяли N-(6'-((3-гидроксициклогексил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде белого твердого вещества с выходом 31%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl3>) δ м.д. 1,47-1,56 (м, 3H), 1,69-1,89 (м, 3H), 1,90-2,07 (м, 2H), 2,24 (д, J=12,91 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 3,07 (ушир.с, 2H), 3,14-3,22 (м, 2H), 3,89 (т, J=4,11 Гц, 5H), 5,38 (дт, J=7,24, 3,81 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,79 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,83-7,91 (м, 2H), 8,06-8,17 (м, 3H), 8,62 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=557,1, комнатная температура=0,76 мин.

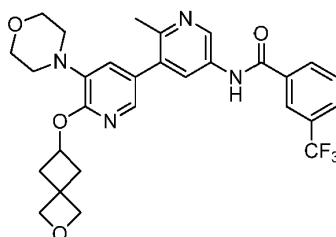
Пример 321. N-(2-метил-6'-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



После очистки препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой чистую фракцию продукта перемешивали с насыщенным водным раствором карбоната натрия в течение 15 мин. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом; объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток помещали в ацетонитрил/вода и лиофилизировали. Выделяли N-(2-метил-6'-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде белого твердого вещества с выходом 23%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,48 (с, 3H), 2,50-2,56 (м, 5H), 3,13-3,21 (м, 4H), 3,40-3,48 (м, 2H), 3,83-3,90 (м, 4H), 3,98 (дд, J=8,80, 7,24 Гц, 2H), 5,34 (т, J=5,67 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,70-7,81 (м, 2H), 7,92 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,24 (д, J=7,83 Гц, 2H), 8,30 (с, 2H), 8,81 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=528,1, комнатная температура=0,61 мин.

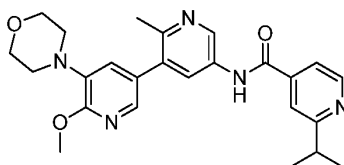
Пример 322. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Сырой остаток очищали препаративной нейтральной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент ацетонитрил/3,75 mM водный раствор ацетата аммония). После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде свободного основания, белое твердое вещество с выходом 53%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,32-2,42 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,88 (ддд, $J=10,37, 7,04, 2,93$ Гц, 2H), 3,09-3,17 (м, 4H), 3,79-3,89 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,16 (кв., $J=6,95$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,92 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,81 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=555,2, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 323. Синтез 2-изопропил-N-(6'-метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)изоникотинамида

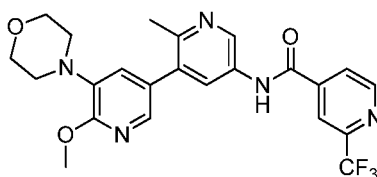


К раствору NaOMe (5 экв.) в диоксане (0,1M) при 25°C добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили несколькими каплями воды и концентрировали. Сырое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 2-изопропил-N-(6'-метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид в виде соли TFA, бледно-желтое твердое вещество с выходом 52%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,40 (д, $J=6, 65$ Гц, 6H), 2,69 (с, 3H), 3,10-3,18 (м, 4H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=5,48, 1,57$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,45 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=448,3, комнатная температура=0,52 мин.

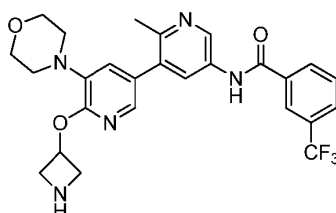
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 323, используя подходящие исходные вещества. Отличия в протоколах обработки и/или очистки указаны, где необходимо.

Пример 324. N-(6'-метокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,69 (с, 3H), 3,05-3,18 (м, 4H), 3,79-3,90 (м, 4H), 4,05 (с, 3H), 7,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,2, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 325. Синтез N-(6'-(азетидин-3-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида

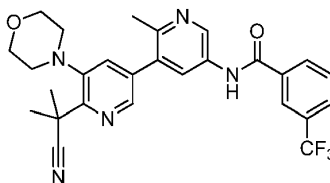


К раствору 1-N-Вос-3-гидроксиазетидина (6 экв.) в диоксане (0,1M) при 25°C добавляли NaH (5,2

экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток помещали в DCM/TFA (5:1, 0,05M), перемешивали при 25°C в течение ночи, а затем концентрировали. Сырое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(6'-(азетидин-3-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA, бледно-желтого твердого вещество, с выходом 61%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,35-3,46 (м, 4H), 3,66-3,74 (м, 2H), 3,87 (дт, J=5,58, 3,47 Гц, 4H), 4,87-4,93 (м, 1H), 5,27 (дд, J=12,52, 9,78 Гц, 1H), 5,75-5,88 (м, 1H), 7,73-7,80 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,22-8,27 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,3, комнатная температура=0,53 мин.

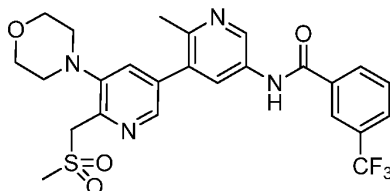
Пример 326. N-(6'-(2-цианопропан-2-ил)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору изобутиронитрила (5 экв.) в диоксане (0,1M) при 25°C добавляли KHMDS (0,5M в толуоле, 5,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили несколькими каплями воды и концентрировали. Сырое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(6'-(2-цианопропан-2-ил)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA, белое твердое вещество с выходом 49%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,86 (с, 6H), 2,65 (с, 3H), 2,92-3,12 (м, 4H), 3,92 (т, J=4,50 Гц, 4H), 7,75-7,82 (м, 1H), 7,96 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,57 (д, J=1,96 Гц, 1H), 9,29 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=510,1, комнатная температура=0,82 мин.

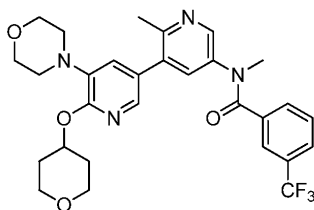
Пример 327. N-(2-метил-6'-((метилсульфонил)метил)-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в THF (0,26M) при 25°C добавляли NaHMDS (1M в THF, 5,1 экв.), а затем метилсульфон (5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщенный солевой раствор и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали препаративной нейтральной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент ацетонитрил/3,75 mM водный раствор ацетат аммония). После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(2-метил-6'-((метилсульфонил)метил)-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде свободного основания с выходом 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,54 (с, 3H), 3,02-3,08 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 3,88-3,93 (м, 4H), 4,84-4,87 (м, 2H), 7,78 (т, J=7,72 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,88 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,20 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,89 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,21 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=535,2, комнатная температура=0,67 мин.

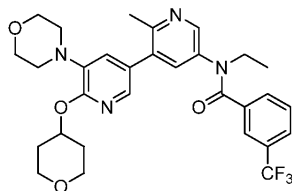
Пример 328. Синтез N-метил-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида



К раствору N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси))-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в THF/ДМФ (5:1; 0,05M) добавляли гидрид натрия (1,5 экв.) и метил йодид (1,5 экв.) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-метил-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси))-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 2%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=557,2, комнатная температура=0,81 мин.

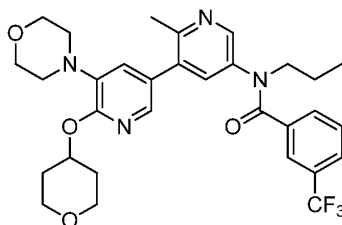
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 328, используя подходящие исходные вещества.

Пример 329. N-этил-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси))-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,07 (с, 3H), 1,54-1,71 (м, 2H), 1,92-2,05 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,99 (ушир.с, 4H), 3,48-3,53 (м, 3H), 3,69 (ушир.с, 7H), 5,15-5,32 (м, 1H), 6,83-6,93 (м, 1H), 7,39-7,50 (м, 1H), 7,51-7,74 (м, 4H), 8,07-8,21 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=571,2, комнатная температура=0,84 мин.

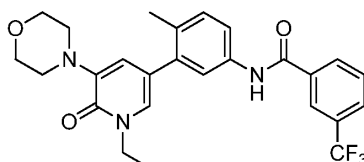
Пример 330. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси))-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-N-пропил-3-(трифторметил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,74-0,85 (м, 2H), 1,00-1,18 (м, 2H), 1,38-1,55 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 2H), 1,87-2,03 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,99 (ушир.с, 4H), 3,49 (ушир.с, 2H), 3,69 (д, J=3,91 Гц, 7H), 5,16-5,42 (м, 1H), 6,82-7,04 (м, 1H), 7,40-7,74 (м, 6H), 8,05-8,38 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=585,3, комнатная температура=0,9 мин.

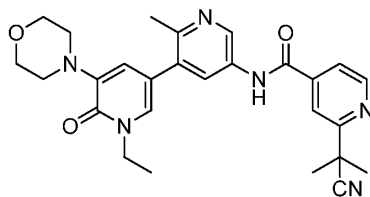
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 117, используя подходящие исходные вещества.

Пример 331. N-(3-(1-этил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



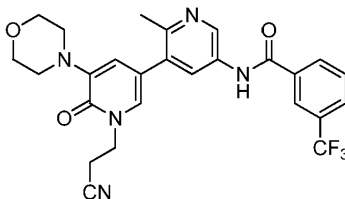
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,38 (т, J=7,04 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,11-3,21 (м, 4H), 3,82-3,91 (м, 4H), 4,11 (кв., J=7,30 Гц, 2H), 6,96 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,69-7,76 (м, 1H), 7,89 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,20 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,2, комнатная температура=0,95 мин.

Пример 332. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(1'-этил-2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



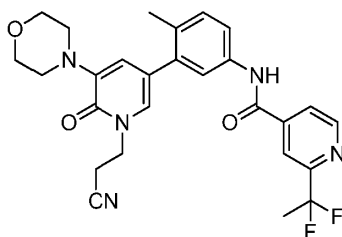
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,39 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 1,82 (с, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,16 (ушир.с, 4H), 3,66-3,91 (м, 4H), 4,13 (кв., $J=7,30$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=487,3, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 333. N-(1'-(2-цианоэтил)-2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



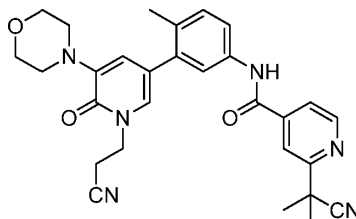
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 2,55 (с, 3H), 3,05 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 3,14 (ушир.с, 4H), 3,74 (т, $J=4,41$ Гц, 4H), 4,24 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 6,83 (д, $J=1,58$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,58$ Гц, 1H), 7,84 (т, $J=7,88$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 8,18 (ушир.с, 1H), 8,30 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 10,83 (ушир.с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=512,3, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 334. N-(3-(1-(2-цианоэтил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



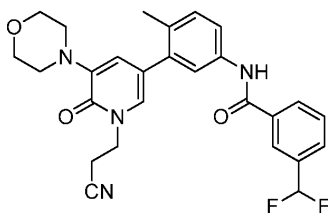
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,03 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 3,00 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,60-3,69 (м, 4H), 4,20 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 6,71 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,86 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,61 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=508,2, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 335. N-(3-(1-(2-цианоэтил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-цианоэтил)изоникотинамид



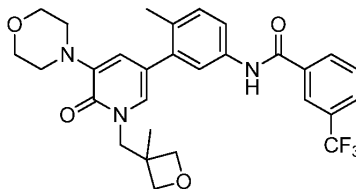
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 3,00 (т, $J=6,26$ Гц, 2H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,70 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,20 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 6,71 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,79 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,53 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=511,3, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 336. N-(3-(1-(2-цианоэтил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(дифторметил)бензамид



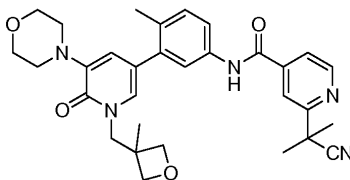
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 3,00 (т, $J=6,26$ Гц, 2H), 3,11 (ушир.с, 4H), 3,70 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,20 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 6,91-7,30 (м, 2H), 7,43 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,60-7,69 (м, 3H), 7,77 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,06-8,18 (м, 2H), 10,37 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=493,3$, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 337. N-(4-метил-3-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,04 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 3,01-3,20 (м, 4H), 3,43 (ушир.с, 2H), 3,74 (т, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,34 (д, $J=13,69$ Гц, 1H), 4,44-4,58 (м, 2H), 4,65 (д, $J=10,56$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,22$, $1,96$ Гц, 1H), 7,75-7,86 (м, 2H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,21-8,32 (м, 2H), 10,55 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=542,4$, комнатная температура=0,80 мин.

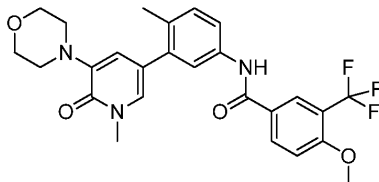
Пример 338. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 0,95 (с, 3H), 1,72 (с, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,76-3,01 (м, 4H), 3,64 (ушир.с, 5H), 4,30 (д, $J=13,69$ Гц, 1H), 4,39-4,52 (м, 2H), 4,61 (д, $J=10,56$ Гц, 1H), 7,24-7,49 (м, 3H), 7,63-7,78 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,76 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,42 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=542,4$, комнатная температура=0,66 мин.

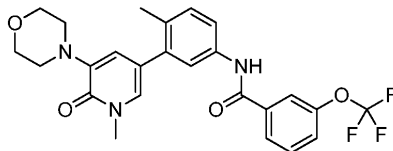
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 339. 4-Метокси-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



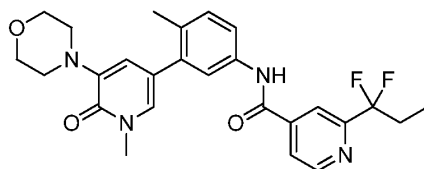
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,13-3,25 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,84-3,94 (м, 4H), 4,02 (с, 3H), 7,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=15,65$, $8,22$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=8,22$, $1,96$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,17-8,27 (м, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=502,2$, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 340. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметокси)бензамид



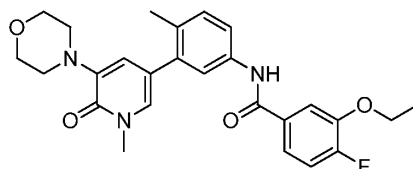
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,15-3,22 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,84-3,93 (м, 4H), 6,99 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,02$, $2,15$ Гц, 1H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=488,3$, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 341. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



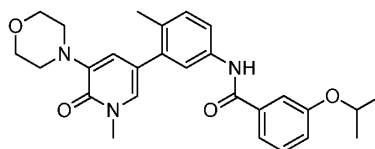
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,03 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,32-2,49 (м, 2H), 3,17 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,80-3,94 (м, 4H), 6,64 (с, 1H), 6,99 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,49-7,62 (м, 2H), 7,86 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,85 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=483,2, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 344. 3-Этокс-4-фтор-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид



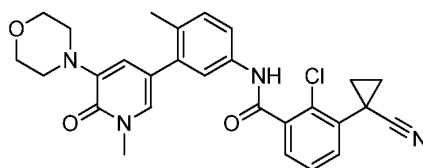
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,46 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,17-3,27 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,84-3,96 (м, 4H), 4,21 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=10,76$, 8,41 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=466,1, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 345. 3-Изопропокси-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид



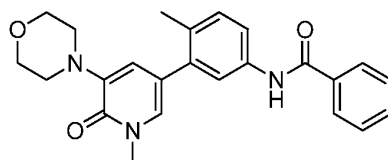
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,36 (д, $J=5,87$ Гц, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,15-3,26 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,84-3,96 (м, 4H), 4,70 (дт, $J=12,13$, 6,06 Гц, 1H), 7,02 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,22$, 1,57 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,56 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=462,2, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 346. 2-Хлор-3-(1-цианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид



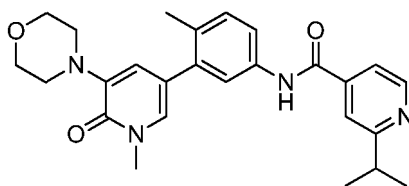
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,45-1,53 (м, 2H), 1,77-1,85 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 3,16-3,26 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,84-3,96 (м, 4H), 7,03 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=503,1, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 347. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид



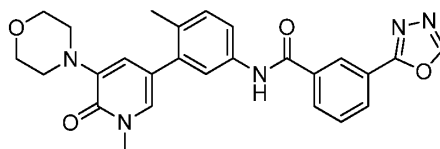
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 2,99-3,20 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,78-3,94 (м, 4H), 6,99 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,47-7,63 (м, 3H), 7,92 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=404,1, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 348. 2-Изопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



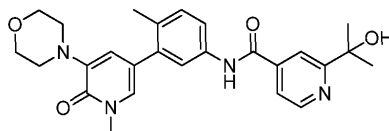
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,03-3,19 (м, 4H), 3,32-3,44 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,76-3,96 (м, 4H), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,28-7,41 (м, 2H), 7,58-7,70 (м, 2H), 8,12 (дд, $J=5,67, 1,37$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,79 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=447,1$, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 349. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



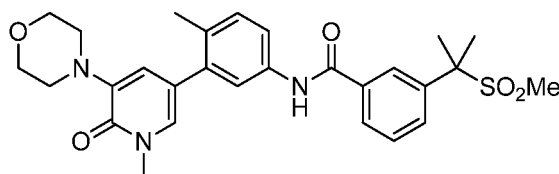
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,17 (ушир.с, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,80-3,93 (м, 4H), 6,99 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,54-7,66 (м, 2H), 7,75 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=472,3$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 350. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



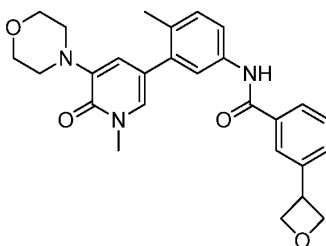
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,67 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,05-3,19 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 3,79-3,92 (м, 4H), 6,93 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,26-7,40 (м, 2H), 7,53-7,73 (м, 2H), 8,10 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=463,3$, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 351: N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензамид



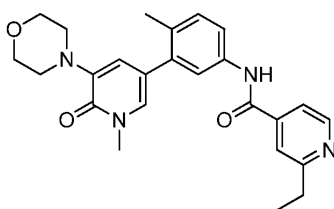
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,80 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,09 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,66-3,77 (м, 4H), 6,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,60-7,68 (м, 2H), 7,81 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=524$, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 352. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(оксетан-3-ил)бензамид



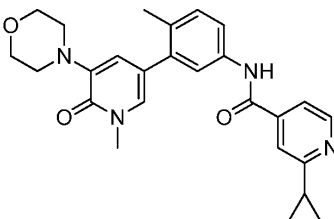
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 3,09 (ушир.с, 4H), 3,48 (ушир.с, 3H), 3,69 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,33 (т, $J=7,63$ Гц, 1H), 4,67 (т, $J=6,26$ Гц, 2H), 4,96 (дд, $J=8,22, 5,87$ Гц, 2H), 6,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,57-7,71 (м, 3H), 7,83 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=460,2$, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 353. 2-Этил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



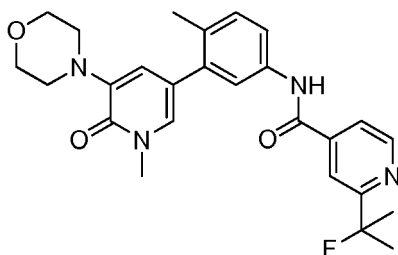
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,28 (т, $J=7,63$ Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,90 (кв., $J=7,70$ Гц, 2H), 3,09 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,64-3,88 (м, 4H), 6,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,58-7,69 (м, 2H), 7,80 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,73 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,51 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=433,1$, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 354: 2-циклопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



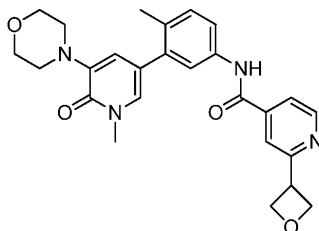
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,08-1,23 (м, 2H), 1,31 (дд, $J=8,02, 2,93$ Гц, 2H), 2,30 (с, 4H), 3,02-3,18 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 3,78-3,92 (м, 4H), 6,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,24-7,42 (м, 2H), 7,53-7,69 (м, 2H), 7,81-8,04 (м, 2H), 8,64 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=445,1$, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 355: 2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



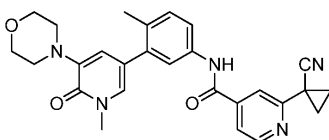
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,11-3,22 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,83-3,99 (м, 4H), 7,03 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=465,0$, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 356: N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(оксетан-3-ил)изоникотинамид



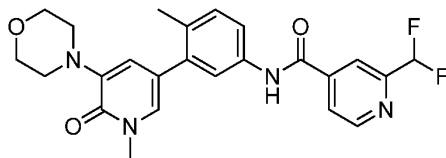
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 2,98-3,20 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,79-3,95 (м, 4H), 4,45-4,65 (м, 1H), 4,96 (т, $J=6,26$ Гц, 2H), 5,11 (дд, $J=8,61, 5,87$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,53-7,67 (м, 2H), 7,86 (дд, $J=5,28, 1,37$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,78 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=461,0$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 357: 2-(1-цианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



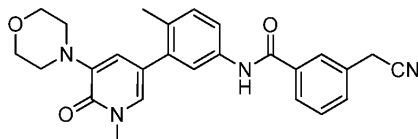
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,74-1,89 (м, 4Н), 2,30 (с, 3Н), 3,05-3,20 (м, 4Н), 3,64 (с, 3Н), 3,80-3,93 (м, 4Н), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,26-7,43 (м, 2Н), 7,52-7,63 (м, 2Н), 7,67-7,80 (м, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 8,64 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=470,0, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 358. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



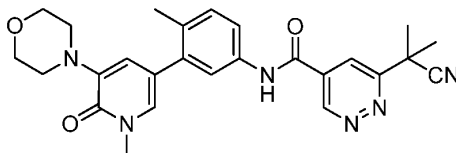
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3Н), 3,17-3,22 (м, 4Н), 3,65 (с, 3Н), 3,85-3,91 (м, 4Н), 6,67-6,98 (м, 1Н), 7,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,59 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,01 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=455,1, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 359. 3-(Цианометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид



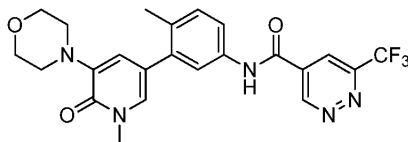
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 2,24 (с, 3Н), 3,09 (ушир.с, 4Н), 3,43-3,52 (м, 3Н), 3,62-3,75 (м, 4Н), 3,86 (с, 1Н), 4,09-4,18 (м, 3Н), 6,69(д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,20-7,28 (м, 1Н), 7,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,48-7,58 (м, 2Н), 7,59-7,71 (м, 2Н), 7,86-7,92 (м, 2Н), 10,27 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=443,3, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 360. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



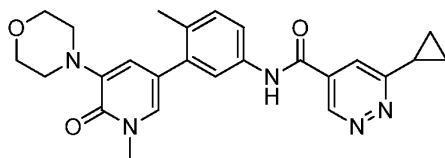
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 1,84 (с, 6Н), 2,26 (с, 3Н), 3,09 (ушир.с, 4Н), 3,48 (с, 3Н), 3,66-3,72 (м, 5Н), 6,68 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,60 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,64 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1Н), 8,28 (д, $J=1,56$ Гц, 1Н), 9,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н) 10,71 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,1, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 361. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



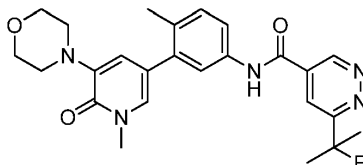
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3Н), 3,08-3,22 (м, 4Н), 3,64 (с, 3Н), 3,80-3,93 (м, 4Н), 7,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 7,55-7,70 (м, 2Н), 8,57 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 9,86 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,1, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 362. 6-Циклопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



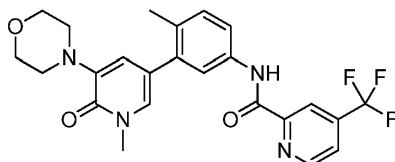
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,15-1,34 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,33-2,45 (м, 1H), 3,11-3,19 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,82-3,89 (м, 4H), 6,95 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), 7,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,39 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=446,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 363: 6-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



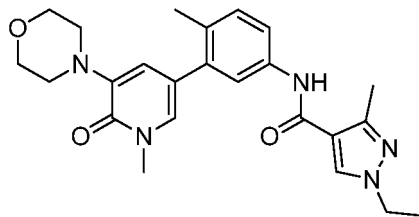
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,77-1,92 (м, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,13-3,23 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,81-3,95 (м, 4H), 7,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=466,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 364: N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид



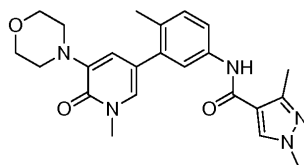
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,16-3,26 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,84-3,96 (м, 4H), 7,02 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,67-7,78 (м, 2H), 7,94 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,98 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,1, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 365: 1-Этил-3-метил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



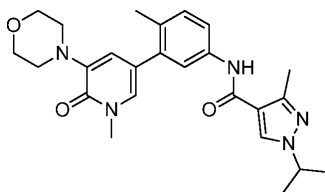
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,25$ Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,11 (ушир.с, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,72 (т, $J=4,41$ Гц, 4H), 4,09 (кв., $J=7,25$ Гц, 2H), 6,70 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,51-7,61 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 9,61 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=436,1, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 366: 1,3-Диметил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



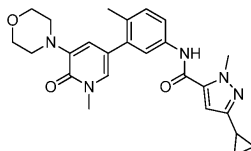
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,22 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,72 (т, $J=4,41$ Гц, 4H), 3,81 (с, 3H), 6,70 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,14-7,26 (м, 1H), 7,39 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=4,41$, 2,21 Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 9,62 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=422,1, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 367: 1-Изопропил-3-метил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



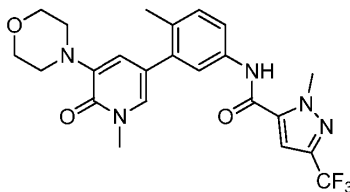
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,42 (д, $J=6,62$ Гц, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,72 (т, $J=4,41$ Гц, 4H), 4,43 (спт, $J=6,62$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,49-7,65 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 9,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=450,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 368. 3-Циклопропил-1-метил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



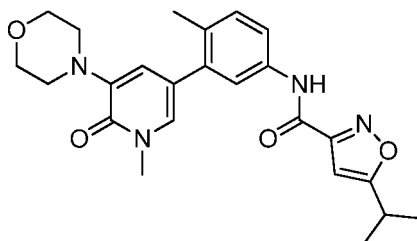
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,42 (д, $J=6,62$ Гц, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,72 (т, $J=4,41$ Гц, 4H), 4,43 (спт, $J=6,62$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,49-7,65 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 9,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=448,1, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 369: 1-метил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифтометил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



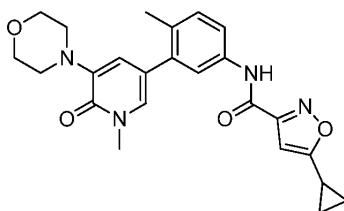
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,11 (ушир.с, 4H), 3,50 (с, 3H), 3,72 (т, $J=4,41$ Гц, 4H), 4,16 (с, 3H), 6,70 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,57-7,63 (м, 2H), 10,38 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=476,1, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 371: 5-изопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид



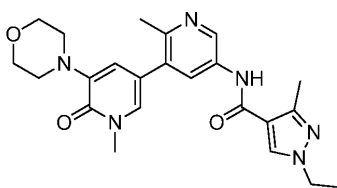
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,29 (д, $J=6,94$ Гц, 6H), 2,25 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,68-3,74 (м, 4H), 6,61-6,77 (м, 2H), 7,25 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,58-7,74 (м, 2H), 10,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=437,1, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 372. 5-Циклопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид



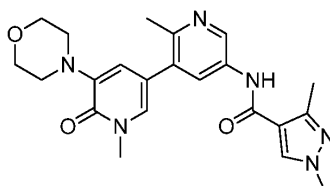
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,92-0,99 (м, 2H), 1,09-1,16 (м, 2H), 2,19-2,24 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,71 (т, $J=4,26$ Гц, 4H), 6,61 (с, 1H), 6,70 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,56-7,75 (м, 2H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=435,1, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 373. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид



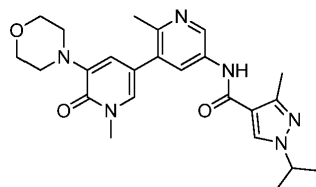
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=437,1, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 374. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксамид



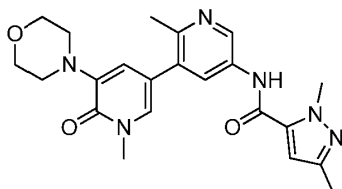
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=423,1, комнатная температура=0,44 мин.

Пример 375. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-изопропил-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид



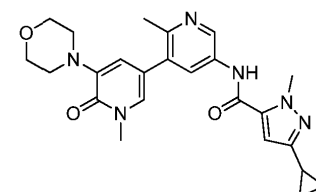
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=451,1, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 376. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-карбоксамид



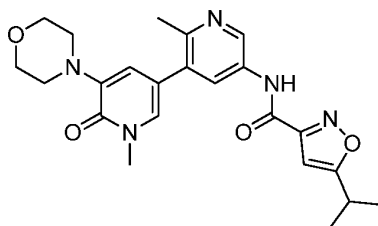
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=423,1, комнатная температура=0,47 мин.

Пример 377. 3-Циклопропил-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=449,1, комнатная температура=0,54 мин.

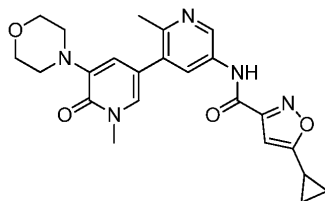
Пример 379: N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-5-изопропилизоксазол-3-карбоксамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=438,1, комнатная температура=0,59 мин.

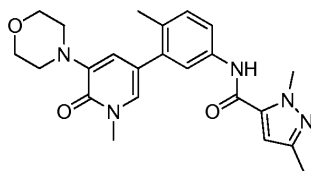
Пример 380. 5-Циклопропил-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-

5-ил)изоксазол-3-карбоксамид



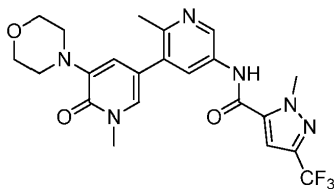
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=436,1, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 381. 1,3-Диметил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



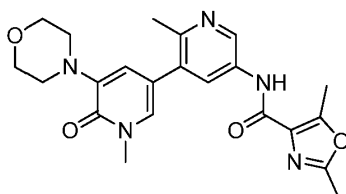
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,08-2,31 (м, 6H), 3,11 (ушир.с, 4H), 3,50 (с, 3H), 3,72 (т, J=4,41 Гц, 4H), 3,99 (с, 3H), 6,69 (д, J=1,89 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,51 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,52-7,70 (м, 3H), 10,09 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=422,1, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 382: N-(1',2'-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



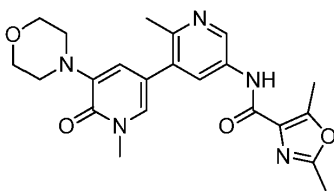
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=477,1, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 383: N-(1',2'-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2,5-диметил-4-оксазол-4-карбоксамид



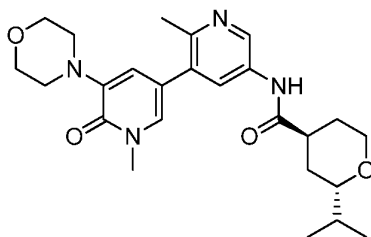
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=424,1, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 384. N-(1',2'-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2,5-диметил-4-оксазол-4-карбоксамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=424,1, комнатная температура=0,51 мин.

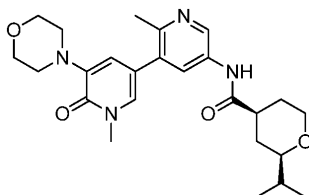
Пример 385. Рацемический транс-1,3-диметил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,93 (дд, J=16,82, 6,65 Гц, 6H), 1,57-2,08 (м, 7H), 2,50 (с, 3H), 2,81-

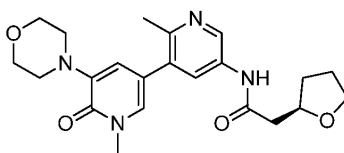
2,95 (м, 1H), 3,11-3,29 (м, 4H), 3,42 (ддд, J=9,88, 7,14, 2,15 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,71-4,01 (м, 7H), 6,60 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,57 (ушир.с, 1H), 8,23 (ушир.с, 1H), 8,38 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=455,1, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 386. Рацемический цис-1,3-диметил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



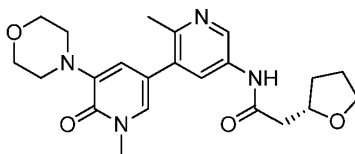
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,94 (дд, J=12,52, 6,65 Гц, 6H), 1,42-2,01 (м, 8H), 2,43-2,62 (м, 4H), 3,06 (дд, J=9,98, 6,06Hz, 1H), 3,20 (д, J=4,30 Гц, 4H), 3,40-3,53 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,80-3,99 (м, 4H), 4,03-4,24 (м, 1H), 6,61 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,00 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,22 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=455,1, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 387. (R)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)ацетамид



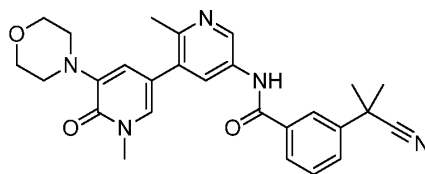
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,50-1,83 (м, 7H), 1,90-2,05 (м, 2H), 2,08-2,22 (м, 1H), 2,49 (с, 2H), 2,55-2,63 (м, 1H), 2,63-2,71 (м, 1H), 3,15-3,27 (м, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,84-3,94 (м, 5H), 3,96-4,08 (м, 1H), 4,15-4,32 (м, 1H), 6,61 (д, J=1,96 Гц, 1H), 6,99 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=413,1, комнатная температура=0,43 мин.

Пример 388. (S)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)ацетамид



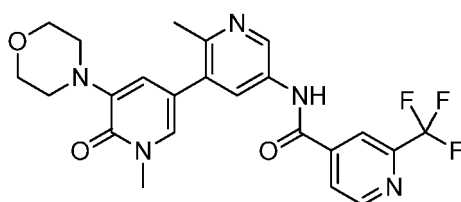
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,50-1,83 (м, 7H), 1,90-2,05 (м, 2H), 2,08-2,22 (м, 1H), 2,49 (с, 2H), 2,55-2,63 (м, 1H), 2,63-2,71 (м, 1H), 3,15-3,27 (м, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,84-3,94 (м, 5H), 3,96-4,08 (м, 1H), 4,15-4,32 (м, 1H), 6,61 (д, J=1,96 Гц, 1H), 6,99 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=413,1, комнатная температура=0,43 мин.

Пример 389. 3-(2-Дианопропан-2-ил)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,82 (с, 6H), 2,69 (с, 3H), 3,15-3,22 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,93 (м, 4H), 6,98 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,96 Гц, 1H), 9,19 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,1, комнатная температура=0,60 мин.

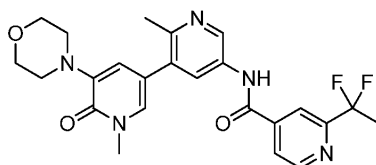
Пример 390. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,72 (с, 3H), 3,14-3,22 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,91 (м, 4H), 6,97

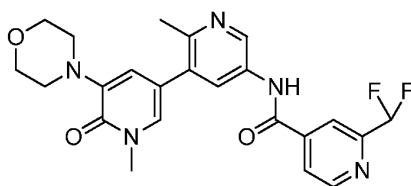
(д, J=2,30 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,25 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,01, 1,54 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,99 (д, J=5,14 Гц, 1H), 9,23 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,0, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 391. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



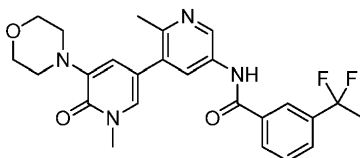
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,07 (т, J=18,73 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,14-3,22 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,92 (м, 4H), 6,97 (д, J=2,25 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,26 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,88 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,17 (д, J=2,30 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=470,1, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 392. 2-(Диформетил)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



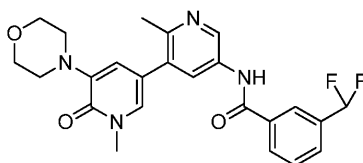
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,71 (с, 3H), 3,16-3,22 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,84-3,92 (м, 4H), 6,70-7,03 (м, 2H), 7,54 (д, J=2,30 Гц, 1H), 8,08 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,40 Гц, 1H), 8,91 (д, J=4,99 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,30 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=456,0, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 393. 3-(1,1-Дифторэтил)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)бензамид



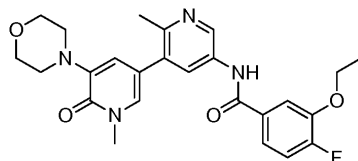
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,01 (т, J=18,39 Гц, 3H), 2,73 (с, 3H), 3,12-3,25 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,81-3,95 (м, 4H), 6,98 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 1H), 7,84 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,32 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=469,1, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 394. 3-(Диформетил)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,73 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,93 (м, 4H), 6,74-7,09 (м, 2H), 7,55 (д, J=2,30 Гц, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 7,85 (д, J=7,58 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,82 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,30 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=455,0, комнатная температура=0,57 мин.

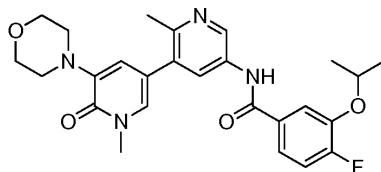
Пример 395. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этокси-4-фторбензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,48 (т, J=7,04 Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,13-3,23 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,82-3,93 (м, 4H), 4,23 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 6,97 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=10,76, 8,41 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=8,22, 4,11, 2,15 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,02, 1,76 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,35 Гц, 1H),

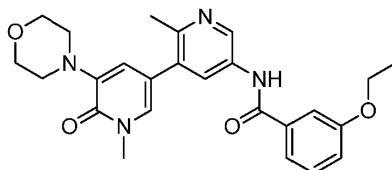
9,15 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=467,3, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 396. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-фтор-3-изопропоксибензамид



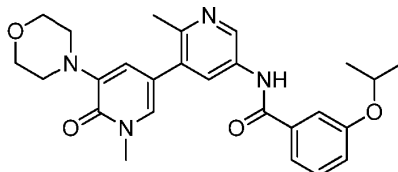
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,40 (д, J=5,87 Гц, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,12-3,24 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,82-3,94 (м, 4H), 4,74 (дт, J=12,13, 6,06 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=10,56, 8,61 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=8,41, 4,11, 2,35 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,83, 1,96 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,96 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=481,2, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 397. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этоксibenзамид



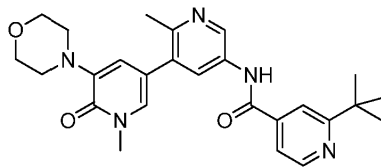
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,44 (т, J=6, 85 Гц, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,14-3,23 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,93 (м, 4H), 4,15 (кв., J=6,78 Гц, 2H), 6,97 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,02, 2,15 Гц, 1H), 7,47 (т, J=8,02 Гц, 1H), 7,51-7,62 (м, 3H), 8,41 (д, J=1,96 Гц, 1H), 9,23 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=449,3, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 398. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-изопропоксибензамид



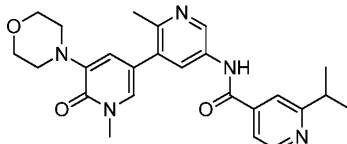
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,37 (д, J=5, 87 Гц, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,15-3,24 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,81-3,94 (м, 4H), 4,72 (кв., J=6,16 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,02, 2,15 Гц, 1H), 7,47 (т, J=8,02 Гц, 1H), 7,50-7,60 (м, 3H), 8,42 (д, J=1,96 Гц, 1H), 9,23 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=463,3, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 399. 2-(трет-Бутил)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



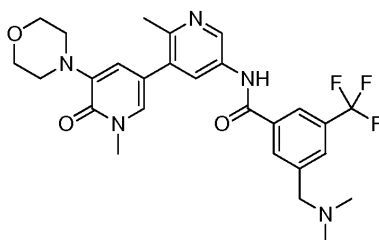
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,47 (с, 9H), 2,73 (с, 3H), 3,15-3,24 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,82-3,93 (м, 4H), 6,97 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,78-7,87 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,46 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,27 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=462,3, комнатная температура=0,47 мин.

Пример 400. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид



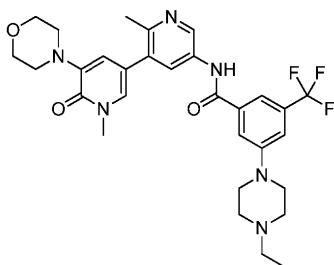
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,42 (д, J=6,65 Гц, 6H), 2,72 (с, 3H), 3,15-3,22 (м, 4H), 3,23-3,30 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,82-3,93 (м, 4H), 6,97 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,28, 1,37 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,76 (д, J=5,48 Гц, 1H), 9,26 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=448,3, комнатная температура=0,44 мин.

Пример 401. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)бензамид



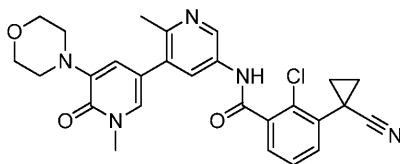
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,70 (с, 3H), 2,94 (с, 6H), 3,15-3,23 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,93 (м, 4H), 4,55 (с, 2H), 6,96 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,45 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=6,65$ Гц, 2H), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=540,3, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 402. N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,11-3,20 (м, 4H), 3,21-3,29 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 1H), 3,83-3,94 (м, 4H), 4,11 (ушир.с, 1H), 6,96 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,61$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,12 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=585,2, комнатная температура=0,55 мин.

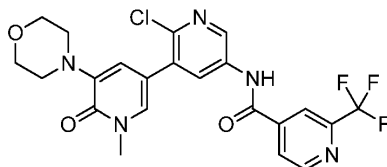
Пример 403. 2-Хлор-3-(1-цианоциклопропил)-N-(1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45-1,53 (м, 2H), 1,78-1,88 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 3,11-3,23 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,81-3,92 (м, 4H), 6,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,48-7,58 (м, 2H), 7,65 (дд, $J=7,83, 1,57$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=7,63, 1,37$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,19 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=504,2, комнатная температура=0,59 мин.

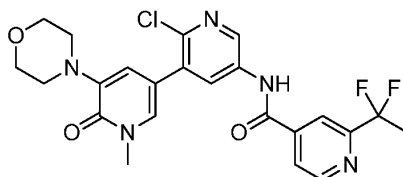
Следующие соединения получали, используя способы, аналогичные способам, описанным в способе 7 и примере 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 404. N-(2-Хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,14-3,24 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,82-3,93 (м, 4H), 7,10 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,30-8,39 (м, 2H), 8,75 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=4,70$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=494,0, комнатная температура=0,74 мин.

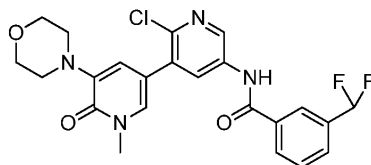
Пример 405. N-(2-Хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,06 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 3,12-3,26 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,82-3,95

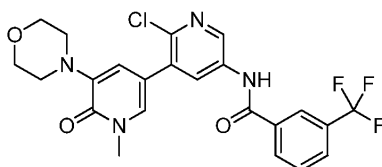
(м, 4Н), 7,10 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,35 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,75 (д, J=2,74 Гц, 1Н), 8,85 (д, J=5,09 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=490,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 406. N-(2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(дифторметил)бензамид



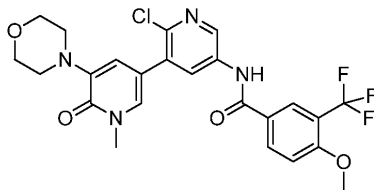
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 3,14-3,24 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,85-3,94 (м, 4Н), 6,73-7,06 (м, 1Н), 7,10 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,65-7,74 (м, 1Н), 7,82 (д, J=7,43 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=7,43 Гц, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,34 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,74 (д, J=2,35 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=475,0, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 407. N-(2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



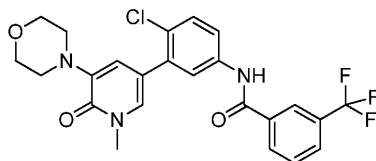
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 3,15-3,24 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,85-3,93 (м, 4Н), 7,11 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 7,73-7,83 (м, 1Н), 7,95 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 8,26 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,35 (д, J=2,74 Гц, 1Н), 8,75 (д, J=2,74 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=493,0, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 408. N-(2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-метокси-3-(трифторметил)бензамид



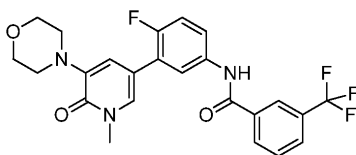
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 3,12-3,24 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,84-3,93 (м, 4Н), 4,03 (с, 3Н), 7,10 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=8,61 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,21-8,37 (м, 3Н), 8,72 (д, J=2,74 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=523,2, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 409. N-(4-хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



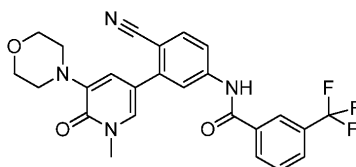
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 3,14-3,23 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,84-3,93 (м, 4Н), 7,10 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,48-7,56 (м, 2Н), 7,68-7,80 (м, 2Н), 7,86 (д, J=2,74 Гц, 1Н), 7,92 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 8,28 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=492,2, комнатная температура=0,90 мин.

Пример 410. N-(4-хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



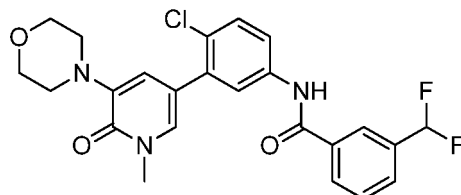
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 3,17-3,25 (м, 4Н), 3,68 (с, 3Н), 3,86-3,93 (м, 4Н), 7,19 (с, 1Н), 7,20-7,29 (м, 1Н), 7,64-7,72 (м, 2Н), 7,72-7,81 (м, 1Н), 7,85-7,96 (м, 2Н), 8,24 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 8,30 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=476,3, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 411. N-(4-циано-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



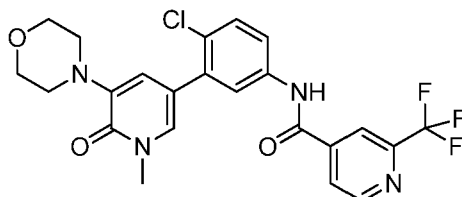
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,18-3,23 (м, 4Н), 3,68 (с, 3Н), 3,85-3,92 (м, 4Н), 7,22 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,68 (дд, $J=8,22, 1,57$ Гц, 1Н), 7,77-7,83 (м, 1Н), 7,83-7,89 (м, 2Н), 7,93 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 7,98 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 8,26-8,33 (м, 2Н), 8,36 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=483,3, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 412. N-(4-хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(дифторметил)бензамид



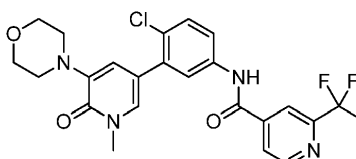
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,12-3,24 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,85-3,93 (м, 4Н), 6,73-7,05 (м, 1Н), 7,08 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 7,52 (дд, $J=5,28, 3,33$ Гц, 2Н), 7,63-7,75 (м, 2Н), 7,80 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 7,85 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 8,11 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 8,15 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,0, комнатная температура=0,88 мин.

Пример 413: N-(4-хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



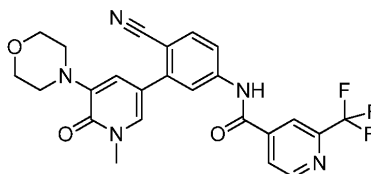
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,15-3,25 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,82-3,95 (м, 4Н), 7,10 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,48-7,59 (м, 2Н), 7,74 (дд, $J=8,80, 2,54$ Гц, 1Н), 7,87 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 8,14 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,94 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=493,1, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 414. N-(4-хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



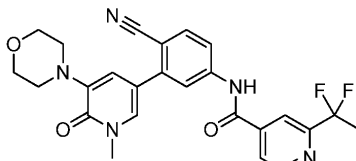
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,05 (т, $J=18,78$ Гц, 3Н), 3,16-3,25 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,83-3,94 (м, 4Н), 7,12 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 7,48-7,58 (м, 2Н), 7,74 (дд, $J=8,80, 2,54$ Гц, 1Н), 7,87 (д, $J=2,74$ Гц, 1Н), 7,98 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=489,2, комнатная температура=0,81 мин.

Пример 415. N-(4-циано-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



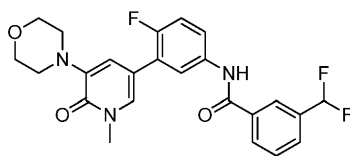
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,18-3,26 (м, 4Н), 3,68 (с, 3Н), 3,84-3,94 (м, 4Н), 7,24 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,70 (дд, $J=8,22, 1,57$ Гц, 1Н), 7,82-7,91 (м, 2Н), 7,95 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 8,20 (д, $J=4,30$ Гц, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,99 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=484,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 416. N-(4-циано-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



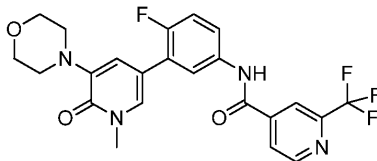
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,07 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 3,18-3,28 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,83-3,96 (м, 4H), 7,27 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=8,22, 1,57$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=5,09, 3,13$ Гц, 2H), 7,94 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,88 (д, $J=4,70$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 417. 3-(Дифторметил)-N-(4-фтор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)бензамид



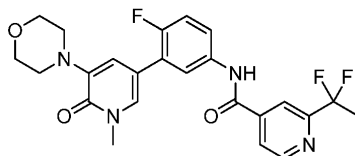
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,18-3,27 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,86-3,95 (м, 4H), 6,73-7,07 (м, 1H), 7,18-7,29 (м, 2H), 7,62-7,73 (м, 3H), 7,79 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=7,04, 2,74$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=458,2, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 418. N-(4-циано-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



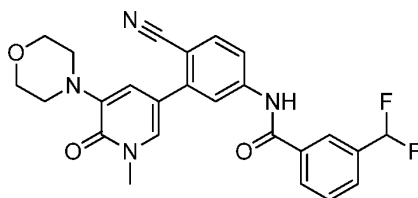
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,19-3,26 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,86-3,95 (м, 4H), 7,17-7,32 (м, 2H), 7,63-7,74 (м, 2H), 7,92 (дд, $J=6,85, 2,54$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,94 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=477,2, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 419. N-(4-циано-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



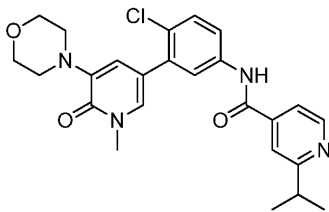
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,06 (т, $J=18,59$ Гц, 3H), 3,19-3,27 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,86-3,97 (м, 4H), 7,17-7,31 (м, 2H), 7,63-7,75 (м, 2H), 7,91 (дд, $J=7,04, 2,35$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,84 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 420. N-(4-циано-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(дифторметил)бензамид



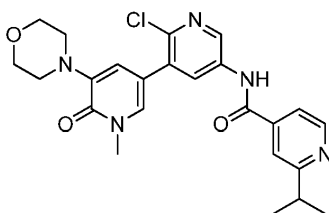
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,18-3,24 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,85-3,91 (м, 4H), 6,76-7,10 (м, 1H), 7,22 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,69-7,77 (м, 1H), 7,80-7,89 (м, 3H), 7,93 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=465,3, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 421. N-(4-хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-изопропилизоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 3,12-3,21 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,83-3,93 (м, 4H), 7,04 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,71-7,78 (м, 1H), 7,86 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,77 (д, $J=5,87$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=467,1, комнатная температура=0,67 мин.

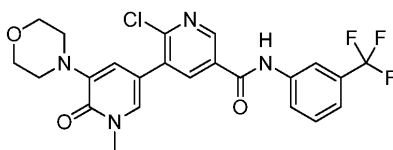
Пример 422. N-(2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 3,14-3,22 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,84-3,92 (м, 4H), 7,07 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=5,48$, 1,17 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,34 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=5,48$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=468,1, комнатная температура=0,59 мин.

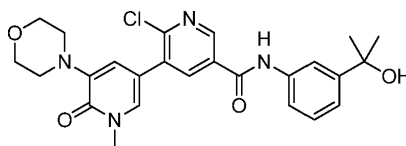
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 423. 2-Хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-N-(3-(трифторметил)фенил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамида



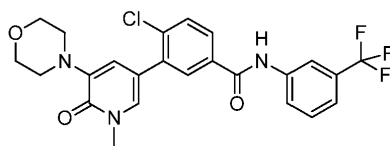
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,16-3,24 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,85-3,92 (м, 4H), 7,14 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=493,2, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 424. 2-Хлор-N-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамида



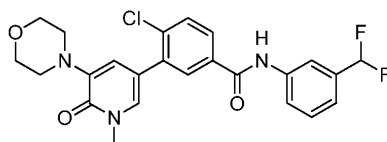
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57 (с, 6H), 3,14-3,24 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,84-3,92 (м, 4H), 7,13 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31-7,39 (м, 2H), 7,58-7,66 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,2, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 425. 4-Хлор-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



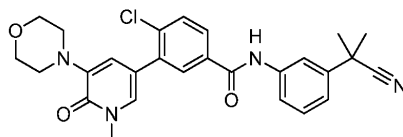
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,16-3,25 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,84-3,94 (м, 4H), 7,15 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,52-7,62 (м, 2H), 7,69 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,91-7,99 (м, 2H), 8,01 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=492,2, комнатная температура=0,92 мин.

Пример 426. 4-Хлор-N-(3-(дифторметил)фенил)-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



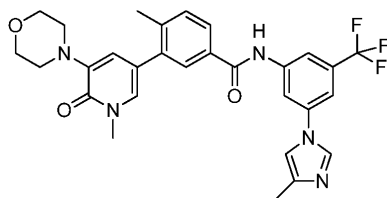
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,16-3,25 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,84-3,95 (м, 4Н), 6,60-6,97 (м, 1Н), 7,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 7,35 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 7,51 (т, $J=7,83$ Гц, 1Н), 7,57 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,69 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,85 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,94 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1Н), 7,97-8,07 (м, 2Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=474,2$, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 427. 4-Хлор-N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



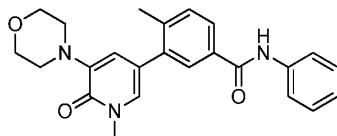
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,77 (с, 6Н), 3,15-3,22 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,83-3,93 (м, 4Н), 7,10 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 7,35 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,45 (т, $J=8,02$ Гц, 1Н), 7,56 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 7,66-7,75 (м, 2Н), 7,91-7,98 (м, 2Н), 8,01 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=491,3$, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 428. 4-Метил-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



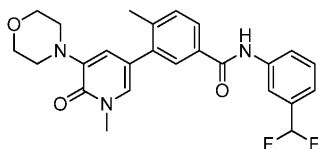
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,43 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 3,10-3,22 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 3,82-3,94 (м, 4Н), 6,95 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,50 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 7,79-7,99 (м, 4Н), 8,16 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 9,44 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=552,3$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 429. 4-Метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-фенилбензамид



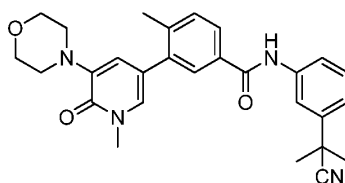
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,39 (с, 3Н), 3,09-3,24 (м, 4Н), 3,65 (с, 3Н), 3,81-4,07 (м, 4Н), 7,03 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,11-7,19 (м, 1Н), 7,35 (т, $J=7,83$ Гц, 2Н), 7,41-7,46 (м, 2Н), 7,67 (д, $J=7,83$ Гц, 2Н), 7,81 (с, 1Н), 7,84 (дд, $J=7,83, 1,96$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=404,1$, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 430. N-(3-(дифторметил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



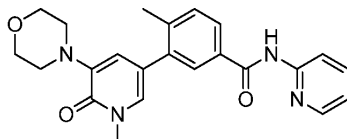
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,40 (с, 3Н), 3,07-3,23 (м, 4Н), 3,65 (с, 3Н), 3,80-3,92 (м, 4Н), 6,51-6,95 (м, 1Н), 7,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,31 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 7,38-7,62 (м, 3Н), 7,74-7,89 (м, 3Н), 7,97 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=454,1$, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 431. N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



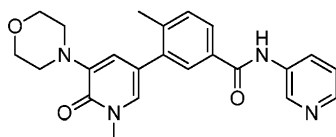
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,74 (с, 6H), 2,40 (с, 3H), 3,09-3,23 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,82-3,94 (м, 4H), 7,03 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,38-7,51 (м, 3H), 7,68 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,80-7,89 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=471,2, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 432. 4-Метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид



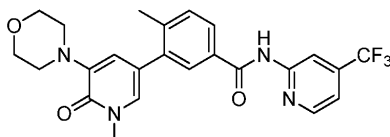
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,42 (с, 3H), 3,01-3,20 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,80-3,91 (м, 4H), 6,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,44-7,63 (м, 2H), 7,83-8,00 (м, 3H), 8,15-8,31 (м, 1H), 8,42 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=405,1, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 433. 4-Метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(пиридин-3-ил)бензамид



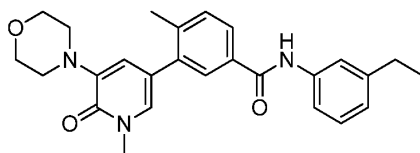
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,41 (с, 3H), 3,07-3,18 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,81-3,92 (м, 4H), 6,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,84-8,01 (м, 3H), 8,52 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 9,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=405,1, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 434. 4-Метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид



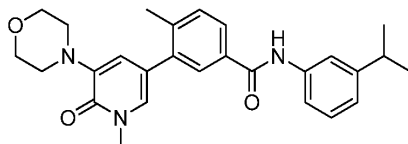
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,41 (с, 3H), 3,00-3,22 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,82-3,98 (м, 4H), 7,01 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,35-7,54 (м, 3H), 7,79-7,99 (м, 2H), 8,48-8,65 (м, 2H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,2, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 435. N-(3-этилфенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,25 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,66 (кв., $J=7,56$ Гц, 2H), 3,08-3,23 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,80-3,98 (м, 4H), 6,85-7,09 (м, 2H), 7,26 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,35-7,58 (м, 4H), 7,75-7,98 (м, 2H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=432,3, комнатная температура=0,87 мин.

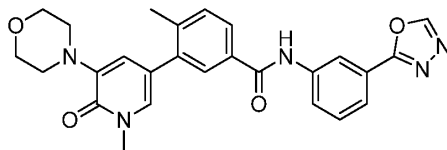
Пример 436. N-(3-изопропилфенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,26 (д, $J=7,04$ Гц, 7H), 2,39 (с, 3H), 2,90 (дт, $J=13,69$, 6,85 Гц,

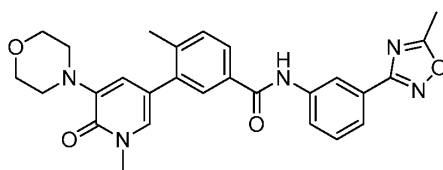
1H), 3,13-3,25 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,81-4,01 (м, 4H), 7,03 (д, J=7,43 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,38-7,52 (м, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,78-7,91 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=446,3, комнатная температура=0,92 мин.

Пример 437. N-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



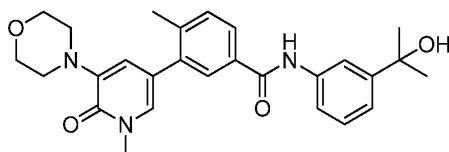
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,40 (с, 3H), 3,17 (ушир.с, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,78-3,99 (м, 4H), 6,99 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,02 Гц, 1H), 7,82-7,90 (м, 3H), 7,96 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,2, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 438. 4-Метил-N-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



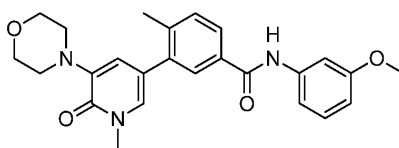
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,41 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,25 (ушир.с, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,83-3,99 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 7,49 (дт, J=16,34, 8,07 Гц, 3H), 7,77-7,96 (м, 4H), 8,42 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 439. N-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



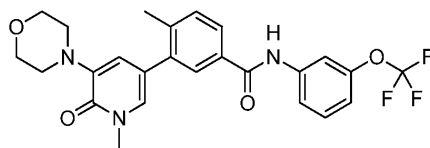
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,54 (с, 6H), 2,39 (с, 3H), 3,16 (ушир.с, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,79-4,13 (м, 4H), 6,98 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,18-7,34 (м, 2H), 7,35-7,50 (м, 2H), 7,58 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,75-7,94 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=462,3, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 440. N-(3-метоксифенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



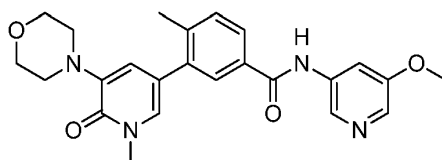
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,41 (с, 3H), 3,16-3,22 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,85-3,91 (м, 4H), 6,74 (дт, J=7,14, 2,10 Гц, 1H), 7,01 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,20-7,31 (м, 2H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,46 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,02, 1,76 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=434,3, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 441. 4-Метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)бензамид



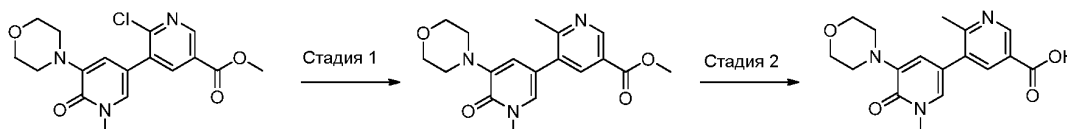
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,42 (с, 3H), 3,17-3,23 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,85-3,93 (м, 4H), 7,00-7,09 (м, 2H), 7,41-7,50 (м, 3H), 7,67 (д, J=9,39 Гц, 1H), 7,82-7,90 (м, 3H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,4, комнатная температура=0,96 мин.

Пример 442. N-(5-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,43 (с, 3H), 3,13-3,19 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,85-3,91 (м, 4H), 4,01 (с, 3H), 6,95 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,90-7,96 (м, 1H), 8,21 (д, $J=16,04$ Гц, 2H), 8,88 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=435,3, комнатная температура=0,57 мин.

Синтез 1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридина]-5-карбоновой кислоты

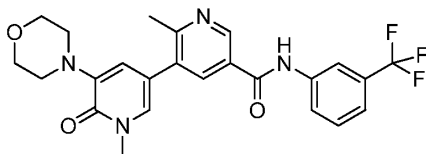


Стадия 1. К 0,15М раствору метил 2-хлор-1'-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилата (1,00 экв.) в DME добавляли триметилбороксин (2,00 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 130°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2:1 DCM:MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гептан с этилацетат:метанол, 10:1, градиент 50-100%) с получением метил 1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилата (выход 17,0%) в виде желтой пленки. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=344,1, комнатная температура=0,43 мин.

Стадия 2. К 0,10М раствору метил 1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилата (1,00 экв.) в THF добавляли 2,0М водный раствор гидроксида лития (3,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с водным раствором HCl и концентрировали с получением сырой 1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (предполагаемый выход 100%). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=330,0, комнатная температура=0,32 мин.

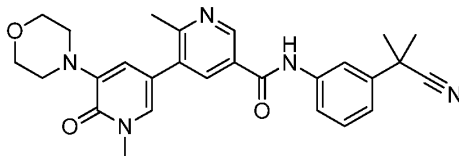
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 443. 1',2-Диметил-5'-морфолино-6'-оксо-N-(3-(трифторметил)фенил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид



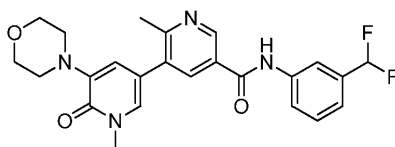
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,74 (с, 3H), 3,13-3,26 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,94 (м, 4H), 7,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,55 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,2, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 444. N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид



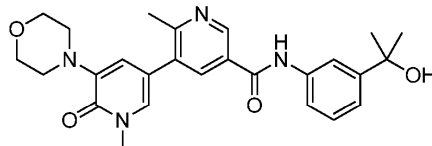
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,76 (с, 6H), 2,77 (с, 3H), 3,12-3,25 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,80-3,94 (м, 4H), 7,01 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=1,57$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=472,3, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 445. N-(3-(диформетил)фенил)-1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид



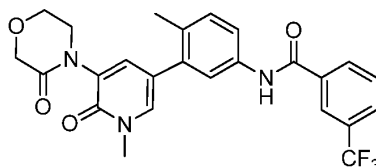
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,73 (с, 3H), 3,15-3,24 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,83-3,94 (м, 4H), 6,63-6,97 (м, 1H), 7,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,48-7,60 (м, 2H), 7,87 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,51 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=455,2$, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 446. N-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1',2-диметил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,56 (с, 6H), 2,77 (с, 3H), 3,11-3,25 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,80-3,94 (м, 4H), 7,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,29-7,41 (м, 2H), 7,56 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,67 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 9,13 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=463,3$, комнатная температура=0,52 мин.

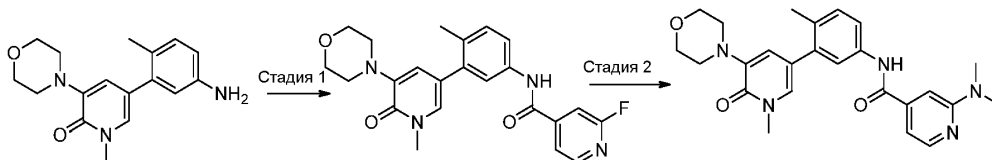
Пример 451. N-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-5-(3-оксоморфолино)-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



К 0,1М раствору N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,00 экв.) в DCM добавляли бензилтриэтилхлорид аммония (4,10 экв.) и калий перманганат (4,00 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 7 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и обрабатывали бисульфитом натрия (12,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество воды и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали с получением N-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-5-(3-оксоморфолино)-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде его соли TFA, белое твердое вещество, с выходом 11,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 3,67-3,80 (м, 5H), 4,02-4,12 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,58-7,68 (м, 2H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,80 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=486,1$, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 452. 2-(Диметиламино)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



Стадия 1. К раствору 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) в ДМФ (0,09М) добавляли 2-фторизоникотиновую кислоту (1,2 экв.), EDC (1,2 экв.) и HOAt (1,2 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Обрабатывали, разделяя между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=423$, комнатная температура=0,74 мин.

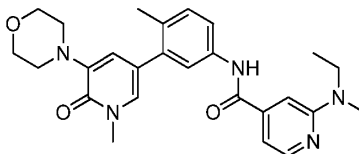
Стадия 2. К раствору 2-фтор-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) в DMSO добавляли диметил амин (1,5 экв., HCl соль) и DIEA (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 140°C в течение 3 ч. Раствор затем фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением 2-(диметиламино)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-

дигидропиридин-3-ил)фенил) изоникотинамида в виде соли TFA.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,13 (д, $J=3,52$ Гц, 4H), 3,34 (с, 6H), 3,63 (с, 3H), 3,78-3,91 (м, 4H), 6,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,19-7,39 (м, 3H), 7,53-7,74 (м, 3H), 8,04 (д, $J=6,65$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=449,2, комнатная температура=0,60 мин.

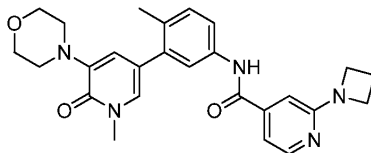
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 452, используя подходящие исходные вещества.

Пример 453. 2-(Этил(метил)амино)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



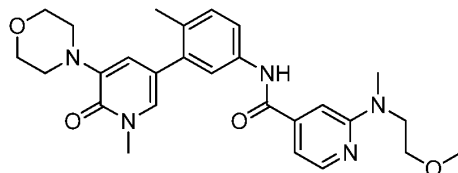
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,31 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,03-3,18 (м, 4H), 3,75 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 3,81-3,91 (м, 4H), 6,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,20-7,38 (м, 3H), 7,54-7,70 (м, 3H), 8,02 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=462,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 454. 2-(Азетидин-1-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



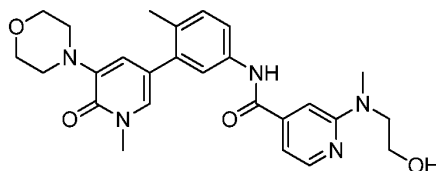
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 2,61 (кв., $J=7,73$ Гц, 2H), 3,03-3,16 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 3,79-4,05 (м, 4H), 4,39 (т, $J=7,63$ Гц, 4H), 6,89 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,18-7,37 (м, 4H), 7,53-7,67 (м, 2H), 7,98 (д, $J=6,65$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=460,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 455. 2-((2-Метоксиэтил)(метил)амино)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



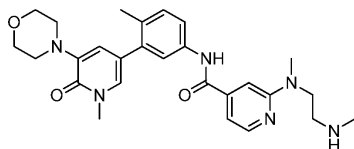
^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 3,16 (ушир.с, 4H), 3,37 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,74 (т, $J=4,89$ Гц, 2H), 3,82-3,90 (м, 4H), 3,94 (т, $J=5,04$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,29-7,39 (м, 3H), 7,59-7,65 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 8,05 (д, $J=6,31$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=492,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 456. 2-((2-Гидроксиэтил)(метил)амино)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



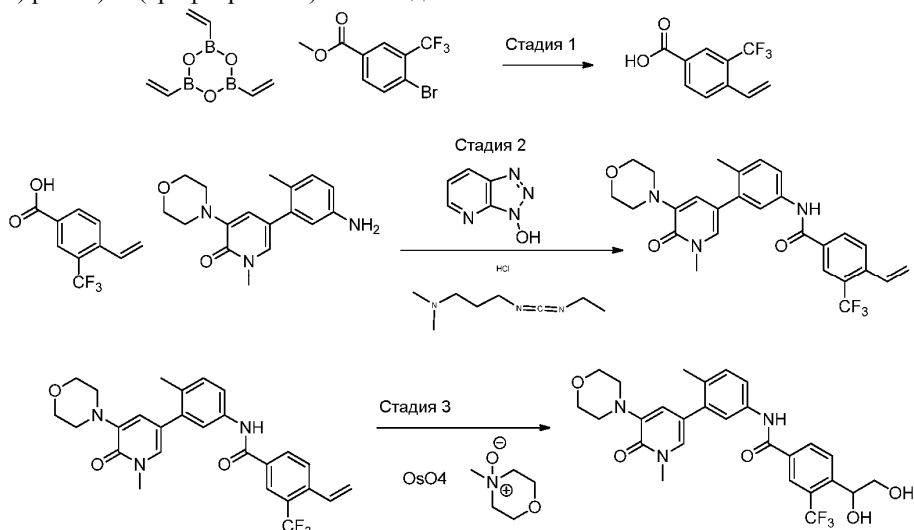
^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,04-3,18 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,84-3,97 (м, 8H), 6,94 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,37 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 8,05 (д, $J=6,62$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=478,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 457. 2-(Метил(2-(метиламино)этил)амино)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 3,17 (ушир.с, 4H), 3,21 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,78-3,92 (м, 4H), 3,98 (т, $J=5,67$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=5,36$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,57-7,65 (м, 2H), 8,29 (д, $J=5,36$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=491,3$, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 460. 4-(1,2-Дигидроксиэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



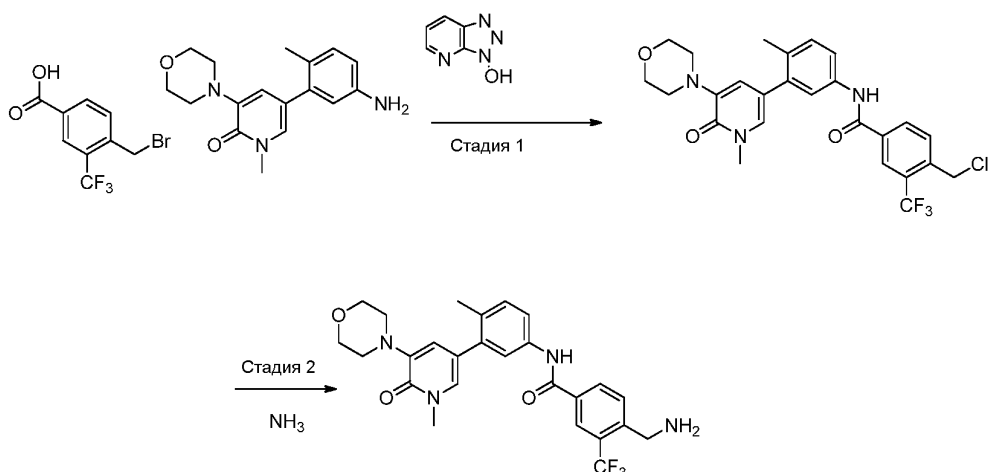
Стадия 1. К раствору метил 4-бром-3-(трифторметил)бензоата (1,0 экв.) и 2,4,6-тривинил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (2,0 экв.) в DME и 2М карбонате натрия (3:1, 0,18M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (0,05 экв.) в сосуде для микроволновой печи, оснащенном магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу подкисляли конц. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3-(трифторметил)-4-винилбензойной кислоты в виде белого твердого вещества с выходом 18%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=217,1$, комнатная температура=0,85 мин.

Стадия 2. 5-(5-Амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (1,0 экв.), гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,0 экв.) и 3-(трифторметил)-4-винилбензойную кислоту (1,0 экв.) растворяли в ДМФ (0,095M) при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. Через приблизительно 3 ч реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)-4-винилбензамида с выходом 64%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=498,2$, комнатная температура=0,99 мин.

Стадия 3. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)-4-винилбензамид (1,0 экв.), 4-метилморфолин 4-оксид (1,5 экв.) и 2,5 мас.%. Оксид осмия(VIII) в трет-бутаноле (0,1 экв.) растворяли в 1:1 THF и воде (0,03M) при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. Приблизительно через 4 ч реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(1,2-дигидроксиэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 39%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 2,61 (ушир.с, 2H), 3,20 (ушир.с, 6H), 3,52 (дд, $J=11,15, 8,02$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,73 (дд, $J=11,35, 2,35$ Гц, 1H), 3,80-3,99 (м, 4H), 5,20 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,24 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,41-7,51 (м, 3H), 7,60 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 9,90 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=532,1$, комнатная температура=0,71 мин.

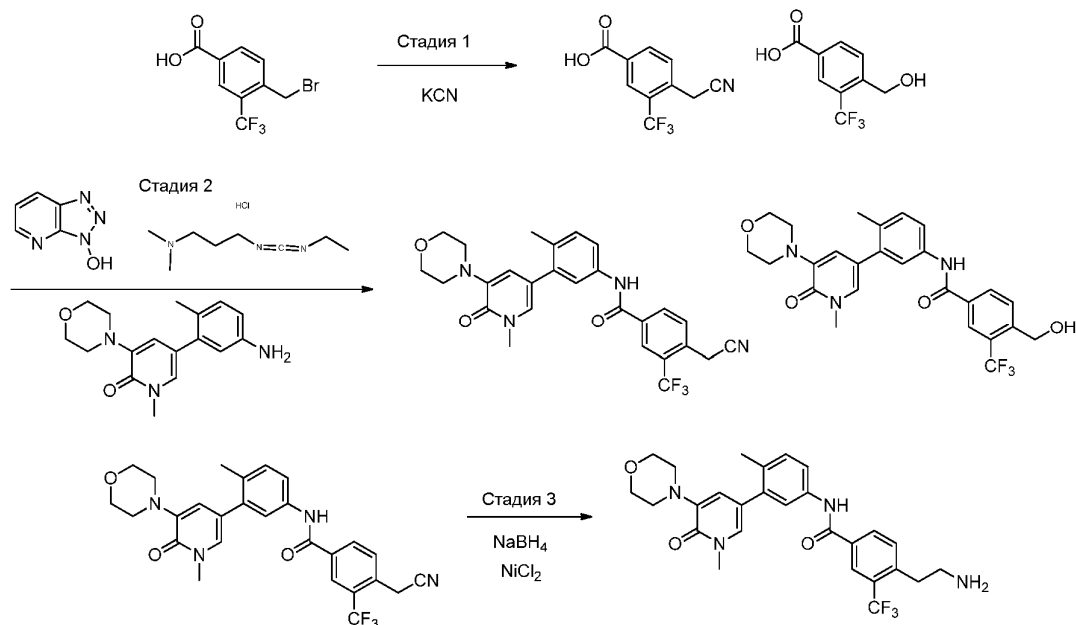
Пример 461. 4-(1,2-Дигидроксиэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. 5-(5-Амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (1,0 экв.), гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,0 экв.) и 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,0 экв.) растворяли в ДМФ (0,114M) при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. Приблизительно через 5 ч реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(хлорметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 46%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=520,2, комнатная температура=0,97 мин.

Стадия 2. 4-(Хлорметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) растворяли в 7M аммиаке в метаноле (0,046M). После нагревания при 50°C до момента, когда ЖХ-МС не показала отсутствие дополнительного развития реакции, реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(аминометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 47%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,3, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 462. 4-(Гидроксиметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид и пример 463: 4-(2-аминоэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



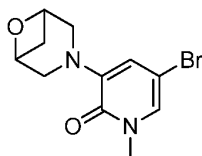
Стадия 1. 4-(Бромметил)-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,0 экв.) и калий цианид (0,9 экв.) в DMSO (0,177M) перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС до отсутствия дополнительно развития реакции. Сырую реакционную смесь использовали непосредственно в следующей стадии.

Стадия 2. Сырую смесь из предыдущей стадии и 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1 экв.), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (1,0 экв.) и гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,0 экв.) смешивали в ДМФ (0,233M).

Через 3 ч реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(гидроксиметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида и 4-(цианометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 2,8% и выходом 8,5% соответственно, за два стадии. Для 4-(гидроксиметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида, ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,1, комнатная температура=0,79 мин. Для 4-(цианометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида, ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=511,2, комнатная температура=0,86 мин.

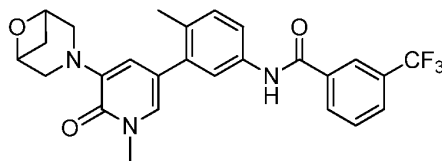
Стадия 3. К раствору 4-(цианометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1 экв.) в этаноле (0,02M) добавляли хлорида никеля (4 экв.) и борогидрид натрия (20 экв.) при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь гасили диэтилтриамином, разделяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(2-аминоэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 47%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515,1, комнатная температура=0,66 мин.

Синтез 3-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она



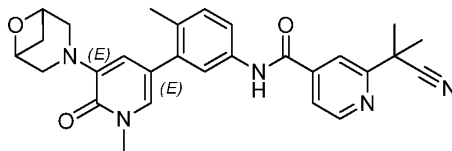
К раствору 3,5-дибром-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) в диоксане (0,190M) в сосуде для микроволновой печи, добавляли 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан TsOH (1,0 экв.), xantphos (0,1 экв.), карбонат цезия (3,0 экв.) и Pd₂(dba)₃ (0,05 экв.). Реакционный сосуд дегазировали потоком аргона в течение 15 мин и реакционный сосуд герметизировали и перемешивали при 80°C на стандартной песочной бане в течение 16 ч. ЖХ-МС показала рассчитанное 45% превращение. Температуру реакции повышали до 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Растворитель удаляли в вакууме, и сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и MeOH с градиентом 0-10%. Выделяли 3-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он с выходом 39%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=286,9, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 464. N-(3-(5-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



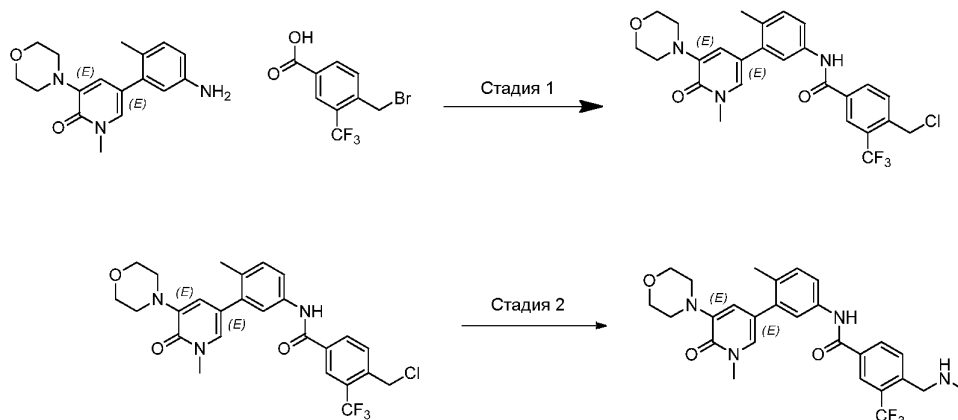
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,06-1,29 (м, 1H), 2,04-2,11 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,90-3,01 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 4,04 (д, J=12,13 Гц, 2H), 4,50 (д, J=5, 87 Гц, 2H), 6,43-6,63 (м, 1H), 7,12-7,27 (м, 2H), 7,51-7,66 (м, 2H), 7,72 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,43 Гц, 1H), 8,13-8,30 (м, 2H), 10,38 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,98 мин.

Пример 465. N-(3-(5-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,14-1,27 (м, 4H), 1,75 (с, 6H), 2,12 (д, J=8,22 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 3,01 (кв., J=6,65 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 4,08 (д, J=12,13 Гц, 2H), 4,54 (д, J=6,26 Гц, 2H), 6,55-6,61 (м, 1H), 7,20-7,31 (м, 2H), 7,62-7,68 (м, 2H), 7,85 (д, J=5,09 Гц, 1H), 7,93 -8,06 (м, 1H), 8,79 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,42-10,61 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 466. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамид

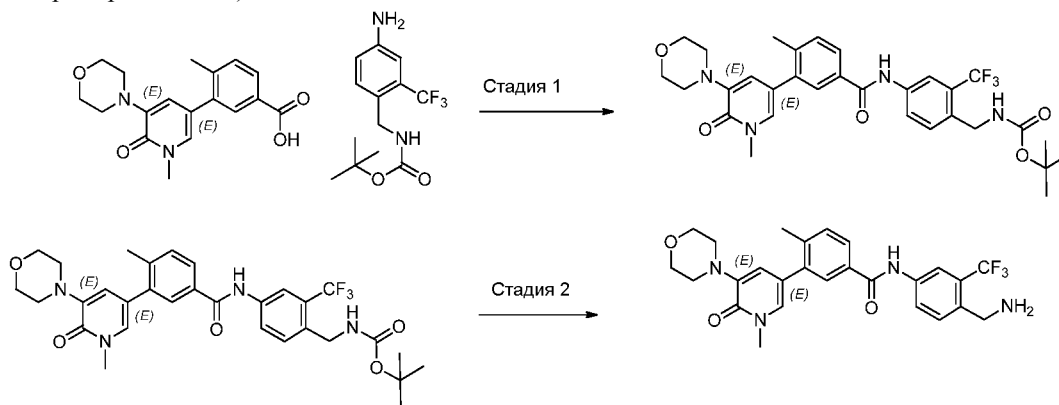


Стадия 1. К раствору 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,0 экв.), 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,5 экв.) и EDC·HCl (1,0 экв.) в ДМФ (0,11M) добавляли аза-NOBT (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Сырой продукт разделяли в H₂O/EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем с получением целевого 4-(хлорметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 46%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=520, комнатная температура=0,97 мин.

Стадия 2. Смесь 4-(хлорметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил) бензамида (1,0 экв.) и MeNH₂ 2M в THF (70 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала целевой продукт MH⁺=515 при LC=0,64 мин. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 46%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,20 (с, 3H), 2,66 (т, J=4,89 Гц, 3H), 3,04 (ушир.с, 4H), 3,43 (с, 4H), 3,65 (д, J=4,30 Гц, 4H), 4,33 (ушир.с, 2H), 6,62 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,61 Гц, 1H) 8,19-8,39 (м, 2H), 8,95 (ушир.с, 2H), 10,32-10,51 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 467. N-(4-(аминометил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид

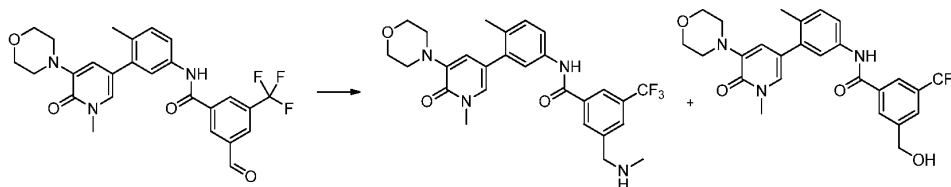


Стадия 1. К раствору 4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензойной кислоты (1,0 и DIEA (2,0 экв.) в ДМФ (объем: 1 мл) добавляли HATU (1,1 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли трет-бутил 4-амино-2-(трифторметил)бензилкарбамат (1,0) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали досуха. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, используя EtOAc от 0 до 70% в гептане с получением трет-бутил 4-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамидо)-2-(трифторметил)бензилкарбамата с выходом 20%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=601, комнатная температура=1,0 мин.

Стадия 2. К раствору трет-бутил 4-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамидо)-2-(трифторметил)бензилкарбамата (1,0 экв.) в DCM (0,01M) добавляли TFA (15 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали ВЭЖХ с получением N-(4-(аминометил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамида в виде соли TFA с выходом 51%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,70 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,14 (д, $J=5,48$ Гц, 2H), 6,58-6,82 (м, 1H), 7,35 -7,54 (м, 2H), 7,66 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,78-7,98 (м, 2H), 8,18 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 8,25 (ушир.с, 4H), 10,53 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=501, комнатная температура=0,63 мин.

Примеры 468 и 469. Синтез N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-((метиламино)метил)-5-(трифторметил)бензамида и 3-(гидроксиметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида



К 0,08М раствору 3-формил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида (1,00 экв., получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества) в этаноле добавляли метиламин, 33 мас.%, в этаноле (5,00 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь дегазировали, барбатируя аргон через раствор в течение 5 мин. Добавляли 10% палладий на угле типа Degussa (23,86 мг, 0,022 ммоль). Реакционный сосуд продували и наполняли дважды водородом из баллона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2,5 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали с получением N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-((метиламино)метил)-5-(трифторметил)бензамида (выход 17,4%) и 3-(гидроксиметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида (выход 8,5%) в виде их солей TFA.

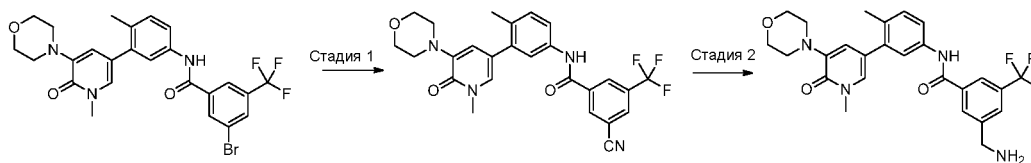
N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-3-((метиламино)метил)-5-(трифторметил)бензамид.

^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 3,10-3,21 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,82-3,94 (м, 4H), 4,40 (с, 2H), 6,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,57-7,66 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,41 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=515,2, комнатная температура=0,67 мин.

3-(Гидроксиметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид.

^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,16-3,24 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,84-3,95 (м, 4H), 4,79 (с, 2H), 7,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,02$, 2,15 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,19 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=502,1, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 470. Синтез 3-(аминометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида



Стадия 1. К 0,15М раствору 3-бром-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида (1,00 экв., получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества) в ДМФ добавляли цианид цинка (4,00 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,100 экв.). Реакционную смесь облучали при 130°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (95:5 этилацетат:метанол) с получением 3-циано-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида (выход 99,0%) в виде желтого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=497,2, комнатная температура=0,89 мин.

Стадия 2. К дегазированному 0,05М раствору 3-циано-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида (1,00 экв.) в метаноле добавляли взвесь в метаноле промытого Ni Ренея. Смесь гидрировали под давлением водорода 60 фунт/дюйм² в течение ночи. Дегазированную реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали с получением 3-(аминометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида в виде его со-

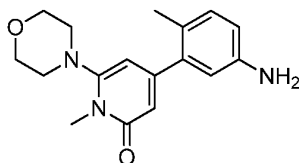
ли TFA (выход 8,8%), белое твердое вещество.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,16 (д, $J=4,70$ Гц, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,83-3,92 (м, 4H), 4,34 (с, 2H), 6,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,56-7,66 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,38 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=501,1, комнатная температура=0,69 мин.

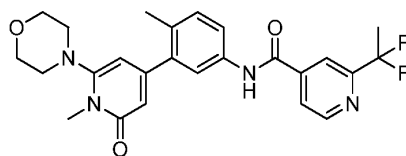
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 471. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид.

Синтез 4-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она

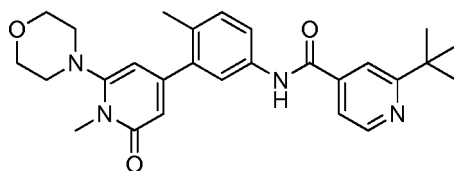


К 0,2М раствору 4-бром-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в DME добавляли 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,00 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,50 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (8,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 110°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гептан с этилацетатом с градиентом 50-100%) с получением 4-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она (выход 43,8%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=300,1, комнатная температура=0,44 мин.



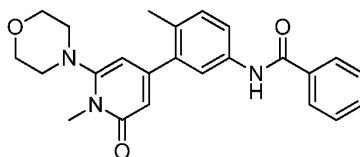
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,91-2,12 (м, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 4H), 5,80 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,63 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=469,2, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 472. 2-(трет-Бутил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



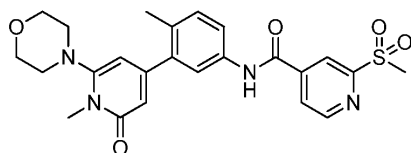
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,29-1,38 (м, 9H), 2,16-2,27 (м, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 5,74-5,86 (м, 1H), 6,05 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=5,87$ Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,47 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=461,2, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 473. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)бензамид



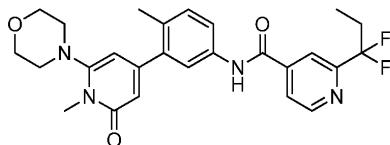
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 2,23 (с, 3H), 2,94 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 4H), 5,80 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H), 7,54-7,61 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=7,83$ Гц, 2H), 10,23 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=404,2, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 474. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



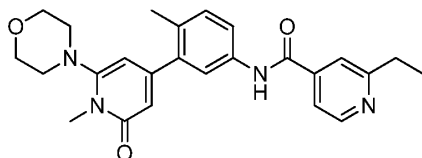
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,25 (с, 3Н), 2,94 (ушир.с, 4Н), 3,27-3,36 (м, 3Н), 3,40-3,50 (м, 3Н), 3,62-3,79 (м, 4Н), 5,81 (с, 1Н), 6,05 (с, 1Н), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,72 (д, $J=8,61$ Гц, 1Н), 8,20 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,98 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 10,57-10,91 (м, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=483,1, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 475. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



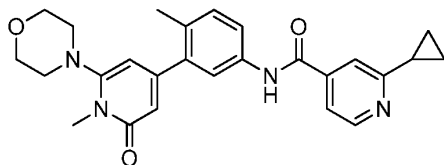
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,94 (т, $J=7,24$ Гц, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,28-2,46 (м, 2Н), 2,95 (ушир.с, 4Н), 3,46 (с, 3Н), 3,64-3,81 (м, 4Н), 5,82 (с, 1Н), 6,07 (с, 1Н), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,73 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 8,02 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 8,89 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 10,56-10,72 (м, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=483,2, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 476. 2-Этил-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



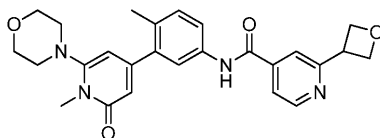
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,21-1,32 (м, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,82-3,00 (м, 6Н), 3,46 (с, 3Н), 3,73 (д, $J=3,91$ Гц, 4Н), 5,80 (д, $J=1,17$ Гц, 1Н), 6,05 (д, $J=1,17$ Гц, 1Н), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1Н), 7,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 7,70 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1Н), 7,78 (ушир.с, 1Н), 7,85 (ушир.с, 1Н), 8,67-8,78 (м, 1Н), 10,53 (ушир.с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=433,1, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 477. 2-Циклопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



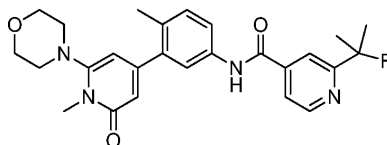
^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,29-1,41 (м, 2Н), 1,53-1,68 (м, 2Н), 2,32 (с, 3Н), 2,45-2,58 (м, 1Н), 3,09 (ушир.с, 4Н), 3,68 (с, 3Н), 3,95-4,04 (м, 4Н), 6,20 (с, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 7,43 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 7,48-7,57 (м, 2Н), 7,96 (с, 1Н), 8,08-8,17 (м, 1Н), 8,75 (д, $J=6,26$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=445,1, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 478. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-2-(оксетан-3-ил)изоникотинамид



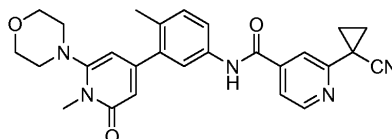
^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,06 (с, 2Н), 2,29 (с, 2Н), 3,06 (ушир.с, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 3,91 (ушир.с, 4Н), 4,56 (м, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 6,32 (с, 1Н), 7,39 (д, $J=9,00$ Гц, 1Н), 7,56 (ушир.с, 2Н), 7,76 (д, $J=5,48$ Гц, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 8,74 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=461,0, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 479. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



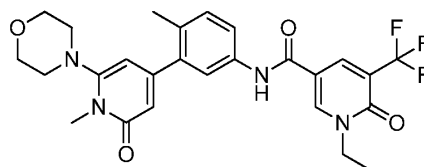
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,85-1,97 (м, 6H), 2,38 (с, 3H), 3,17 (ушир.с, 4H), 3,73 (с, 3H), 4,02 (ушир.с, 4H), 6,35 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 7,48-7,54 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 8,05 (ушир.с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,85 (д, $J=5,48$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=465,1, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 480. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



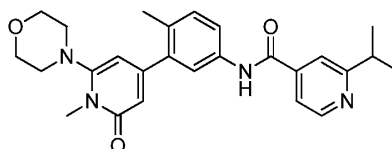
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,70-1,78 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 4H), 5,80 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=4,89$, 0,98 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=470,1, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 481. 1-Этил-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



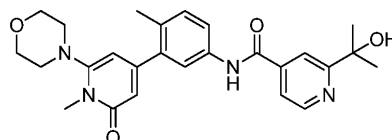
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,29 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (т, $J=3,91$ Гц, 4H), 4,06 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 5,79 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,45 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,14 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=517,2, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 482. 2-Изопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



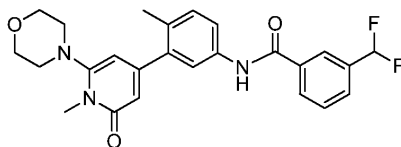
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,28 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,15 (спт, $J=6,85$ Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (т, $J=3,91$ Гц, 4H), 5,80 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,67-7,75 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,41-10,56 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=447,2, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 483. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



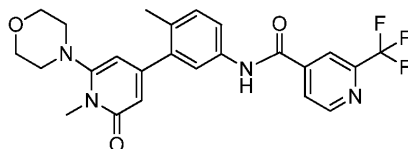
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,48 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (т, $J=3,91$ Гц, 4H), 5,80 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,00-6,10 (м, 1H), 7,20-7,37 (м, 1H), 7,64 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,68-7,79 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=463,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 484. 3-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)бензамид



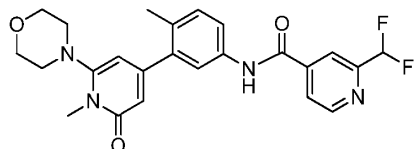
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 2,94 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,71-3,78 (м, 4H), 5,80 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,96-7,31 (м, 2H), 7,63-7,75 (м, 3H), 7,77 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,07-8,16 (м, 2H), 10,35-10,42 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=454,2$, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 485. N-(4-Метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



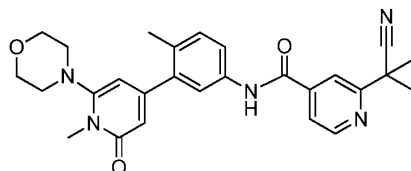
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,74 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 5,80 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,17 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,97 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 10,67 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=473,3$, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 486. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



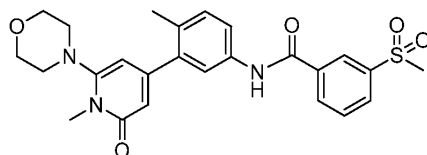
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 2,94 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 5,70-5,88 (м, 1H), 6,05 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,83-7,23 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 1H), 7,57-7,67 (м, 1H), 7,72 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,89 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,63 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=455,2$, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 487. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



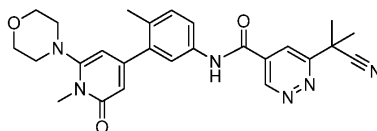
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 4H), 5,80 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,70 (дд, $J=8,41$, 1,76 Гц, 1H), 7,84 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,79 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=472,3$, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 488. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



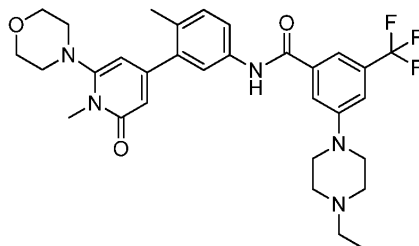
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 2,94 (ушир.с, 4H), 3,21-3,34 (м, 3H), 3,39-3,48 (м, 3H), 3,8 (ушир.с, 4H), 5,74-5,88 (м, 1H), 5,98-6,12 (м, 1H), 7,19-7,34 (м, 1H), 7,65 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,76-7,87 (м, 1H), 8,08-8,17 (м, 1H), 8,22-8,32 (м, 1H), 8,39-8,53 (м, 1H), 10,51 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=482,3$, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 489. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



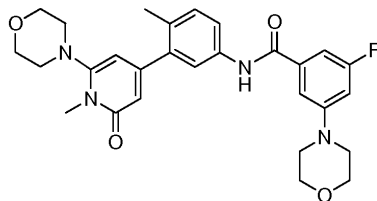
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,83 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 5,80 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=8,22$, $1,96$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,62 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,74 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=473,2$, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 490. 3-(4-Этилпиперазин-1-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид



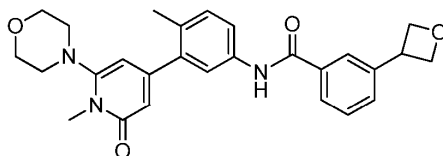
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,25 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,06-3,15 (м, 4H), 3,18-3,24 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,59 (д, $J=7,43$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 4,10 (д, $J=9,78$ Гц, 2H), 5,80 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,19-7,35 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,65-7,80 (м, 3H), 9,42 (ушир.с, 1H), 10,36 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=584,3$, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 491. 3-Фтор-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-5-морфолинобензамид



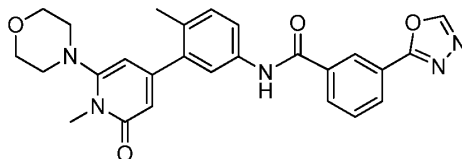
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,23 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,17-3,24 (м, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,71-3,75 (м, 8H), 5,79 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,90-7,01 (м, 1H), 7,11 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,20-7,34 (м, 2H), 7,61 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=8,22$, $2,35$ Гц, 1H), 10,17 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=507,1$, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 492. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-3-(оксетан-3-ил)бензамид



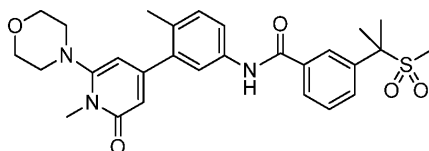
ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=460,2$, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 493. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



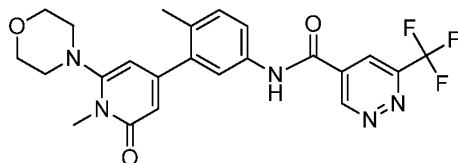
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 2,94 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,72-3,75 (м, 4H), 5,81 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,17-7,36 (м, 1H), 7,58-7,87 (м, 3H), 8,16-8,28 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,50 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=472,1$, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 494. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензамид



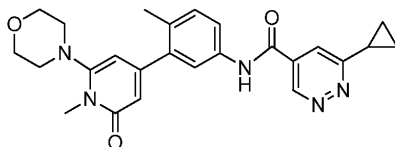
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,80 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 5,80 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 10,28 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=524,1, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 495. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



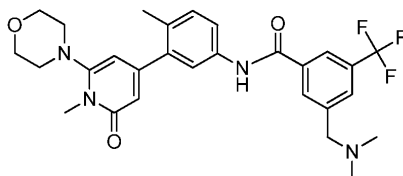
^1H ЯМР (500 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 2,94 (с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,74 (д, $J=4,7$ Гц, 4H), 5,81 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 10,86 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,0, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 496. 6-Циклопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,07-1,23 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,32-2,40 (м, 1H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 4H), 5,79 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,61 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=446,2, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 497. 3-((Диметиламино)метил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид

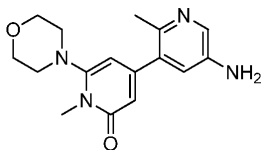


^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 2,77 (ушир.с, 6H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,70-3,76 (м, 4H), 4,43-4,49 (м, 2H), 5,80 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 10,53 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=529,3, комнатная температура=0,68 мин.

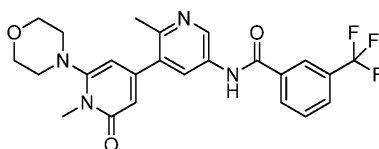
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 498. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид.

Синтез 5-амино-1',2'-диметил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-2'(1'H)-она

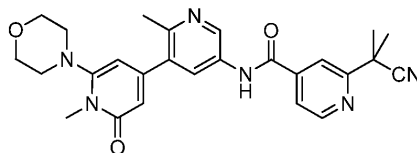


Следовали методике получения предшественника в примере 471, используя подходящие исходные вещества, с выходом 5-амино-1',2'-диметил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-2'(1'H)-она (выход 60%) в виде светло-коричневого остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=301,1, комнатная температура=0,35 мин.



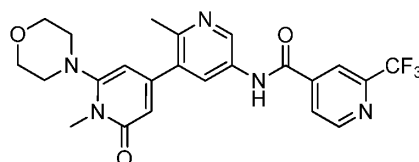
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,44 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,73 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 5,87 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,63$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,85 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,66 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=473,0$, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 499. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



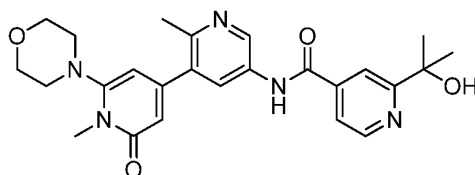
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,77 (с, 6H), 2,96 (ушир.с, 4H), 3,47 (с, 3H), 3,75 (ушир.с, 4H), 5,91 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 7,89 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,12 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,90 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=473,2$, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 500. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



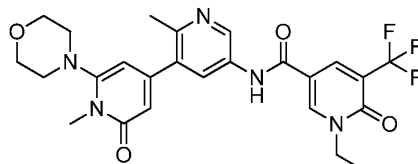
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,74 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 5,89 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,93 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 11,01 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=474,1$, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 501. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



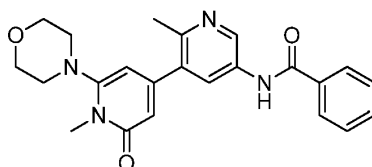
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,46 (с, 6H), 2,52 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,38-3,50 (м, 3H), 3,67-3,80 (м, 4H), 5,91 (с, 1H), 6,10-6,25 (м, 1H), 7,66-7,83 (м, 1H), 8,14-8,25 (м, 2H), 8,65-8,77 (м, 1H), 9,00 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,97 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=464,1$, комнатная температура=0,33 мин.

Пример 502. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



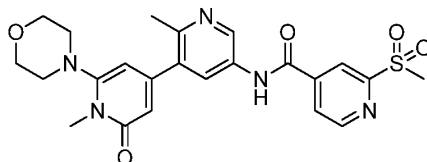
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,31 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,96 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,76 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 4,09 (кв., $J=7,53$ Гц, 2H), 5,91 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 10,56 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=518,1$, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 503. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



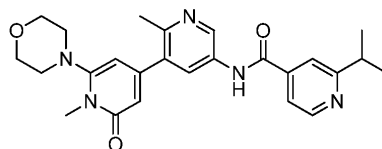
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 2,45 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.с, 4H), 3,35-3,47 (м, 3H), 3,69 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 5,86 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,44-7,54 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 1H), 7,93 (д, $J=7,04$ Гц, 2H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,95 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=405,0, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 504. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



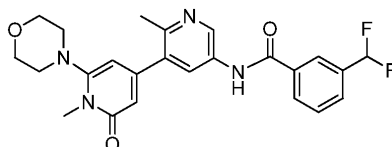
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 2,44 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.с, 4H), 3,23-3,33 (м, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,69 (ушир.с, 4H), 5,85 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,17 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,97 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 11,06 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,0, комнатная температура=0,46 мин.

Пример 505. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид



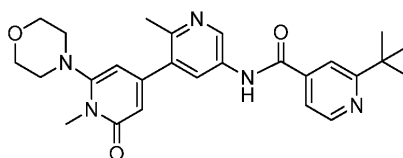
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,29 (д, $J=6,65$ Гц, 6H), 2,52 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,16 (спт, $J=6,72$ Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 4H), 5,91 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 7,77 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 10,95 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=448,1, комнатная температура=0,45 мин.

Пример 506. 3-(Дифторметил)-N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



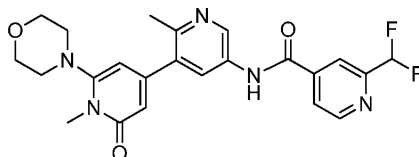
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 2,49 (ушир.с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,72-3,76 (м, 4H), 5,90 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,11-6,21 (м, 1H), 6,95-7,33 (м, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 7,82 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,10-8,22 (м, 3H), 8,97 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,45-10,96 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=455,2, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 507. 2-(трет-Бутил)-N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



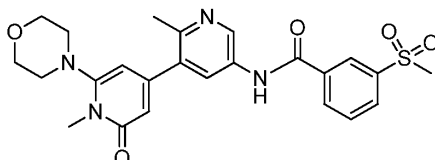
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 2,50 (ушир.с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,74 (т, $J=4,11$ Гц, 4H), 5,90 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=5,09, 1,17$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,68-8,80 (м, 1H), 8,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,82 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=462,3, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 508. 2-(Дифторметил)-N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



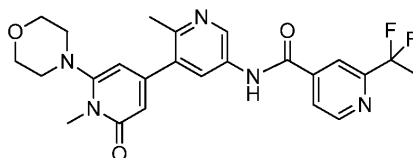
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,48 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 4H), 5,89 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 6,90-7,27 (м, 1H), 8,06 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,87-8,99 (м, 2H), 10,95 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H) = 456,3, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 509. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(метилсульфонил)бензамид



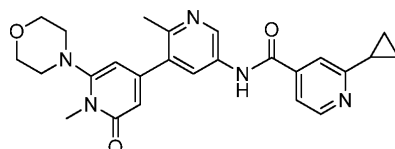
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,48 (с, 3H), 2,91 (ушир.с, 4H), 3,24 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,66-3,72 (м, 4H), 5,85 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,06-8,16 (м, 2H), 8,26 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,91 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,81 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H) = 483,3, комнатная температура=0,47 мин.

Пример 510. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



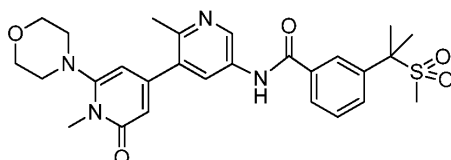
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H) = 470,4, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 511. 2-Циклопропил-N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,88-1,10 (м, 4H), 2,15-2,27 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,71-3,76 (м, 4H), 5,89 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,12 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,77 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H) = 446,2, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 512. N-(1',2'-диметил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензамид

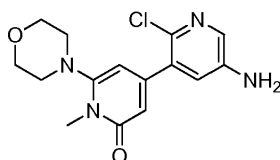


^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,49 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,89-3,00 (м, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,73 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 5,90 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,85 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08-8,18 (м, 2H), 8,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H) = 525,1, комнатная температура=0,56 мин.

Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения в примере 171, используя подходящие исходные вещества.

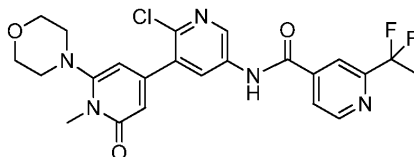
Синтез 5-амино-2-хлор-1'-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-2'(1'H)-она.

Следовали методике получения примера 471, используя подходящие исходные вещества, получая сырой 5-амино-2-хлор-1'-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-2'(1'H)-он (предполагаемый выход 100%), который использовали без дополнительной очистки.

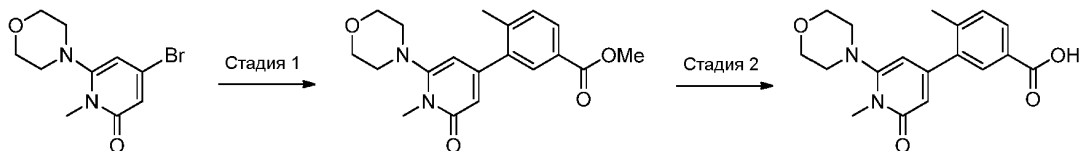


ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=321,0, комнатная температура=0,49 мин.

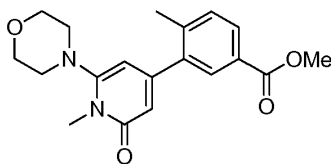
Пример 513. N-(2-хлор-1'-метил-6'-морфолино-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,04 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,71-3,76 (м, 4H), 5,95 (д, J=1,57 Гц, 1H), 6,22 (д, J=1,17 Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,91 (д, J=5,09 Гц, 1H), 11,03 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=490,2, комнатная температура=0,76 мин.

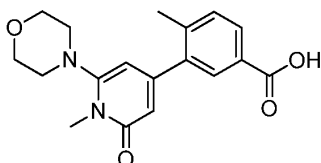


Стадия 1. Синтез метил 4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензоата



К 0,20М раствору 4-бром-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она (1,00 экв.) в DME добавляли метил 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,10 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,50 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (8,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 110°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали с получением сырого метил 4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензоата (выход 80,0%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=343,2, комнатная температура=0,72 мин.

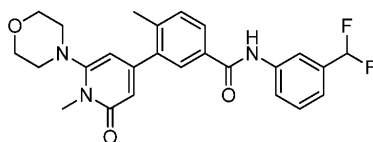
Стадия 2. Синтез 4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензойной кислоты



К 0,20М раствору метил 4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензоата (1,00 экв.) в 1:1 ТНГ:вода добавляли гидроксид лития (2,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь подкисляли водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением сырой 4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензойной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (выход 63%). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329,1, комнатная температура=0,56 мин.

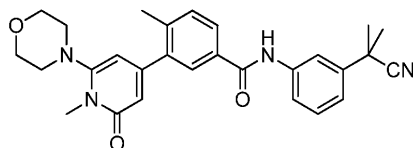
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 514. N-(3-(диформетил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид



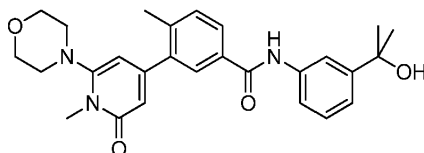
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,27-2,39 (м, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,63-3,85 (м, 4H), 5,87 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,80-7,20 (м, 1H), 7,27 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,41-7,52 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 10,38 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=454,2$, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 515. N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид



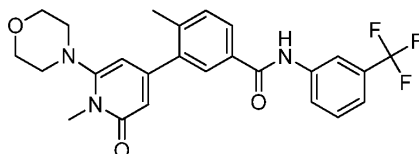
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,60-1,71 (м, 6H), 2,34 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,73 (т, $J=3,91$ Гц, 4H), 5,87 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,87-7,98 (м, 2H), 10,30 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=471,3$, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 516. N-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид



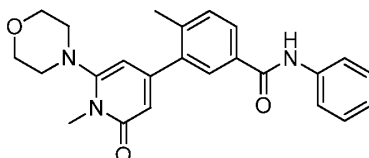
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,43 (с, 6H), 2,36 (с, 3H), 2,96 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,75 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 5,88 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,14-7,22 (м, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,45 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,78-7,88 (м, 2H), 7,88-7,96 (м, 1H), 10,16 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=462,3$, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 517. 4-Метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



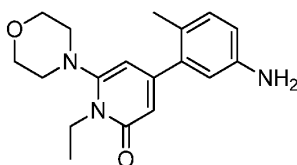
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,73 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 5,86 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,38-7,51 (м, 2H), 7,58 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=7,83$, 1,57 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 10,48 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=472,1$, комнатная температура=0,91 мин.

Пример 518. 4-Метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-N-фенилбензамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 2,95 (ушир.с, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 4H), 5,86 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,03-7,13 (м, 1H), 7,33 (т, $J=8,02$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=7,83$ Гц, 2H), 7,83 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=7,83$, 1,57 Гц, 1H), 10,18 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=404,1$, комнатная температура=0,77 мин.

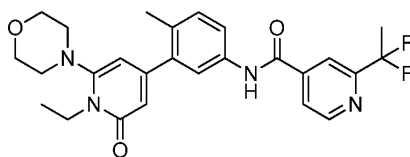
Синтез 4-(5-амино-2-метилфенил)-1-этил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она



Следовали методике получения 4-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она, используя подходящие исходные вещества, получая 4-(5-амино-2-метилфенил)-1-этил-6-морфолинопиридин-2(1H)-он (выход 37,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=314,2, комнатная температура=0,51 мин.

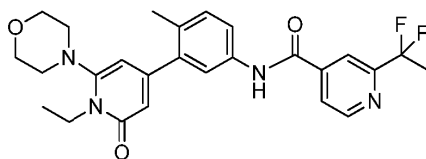
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 519. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(1-этил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



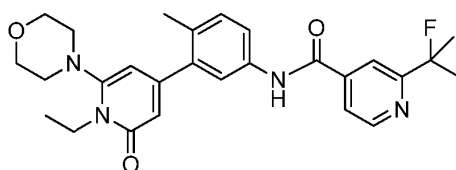
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,22 (т, J=6,85 Гц, 3H), 2,03 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,91 (д, J=4,30 Гц, 4H), 3,72 (ушир.с, 4H), 4,08 (кв., J=6,65 Гц, 2H), 5,95 (д, J=1,17 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,81-8,89 (м, 1H), 10,57-10,66 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,0, комнатная температура=0,88 мин.

Пример 520. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(3-(1-этил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



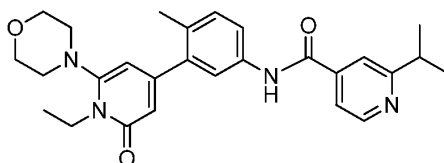
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 0,93 (т, J=7,63 Гц, 3H), 1,22 (т, J=6,85 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,30-2,41 (м, 2H), 2,91 (т, J=4,11 Гц, 4H), 3,72 (ушир.с, 4H), 4,08 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 5,95 (д, J=1,57 Гц, 1H), 6,10 (д, J=1,56 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 8,00 (д, J=4,30 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,62 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497,3, комнатная температура=0,91 мин.

Пример 521. N-(3-(1-этил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,22 (т, J=6,85 Гц, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,91 (т, J=4,11 Гц, 4H), 3,72 (ушир.с, 4H), 4,08 (д, J=7,04 Гц, 2H), 5,95 (д, J=1,57 Гц, 1H), 6,10 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=479,2, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 522. N-(3-(1-этил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропилизоникотинамид

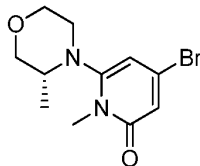


^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,19-1,28 (м, 9H), 2,25 (с, 3H), 2,85-2,95 (м, 4H), 3,11 (дт, J=13,69, 6,85 Гц, 1H), 3,72 (ушир.с, 4H), 4,08 (д, J=6,65 Гц, 2H), 5,94 (д, J=1,57 Гц, 1H), 6,09 (д, J=1,57 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,58-7,79 (м, 4H), 8,67 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,43 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд)

(M+H)=461,2, комнатная температура=0,68 мин.

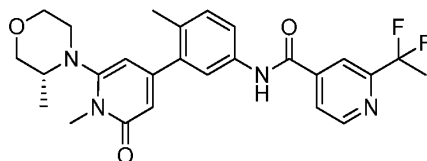
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 162, используя подходящие исходные вещества.

Синтез (R)-4-бром-1-метил-6-(3-метилморфолино)пиридин-2(1H)-она



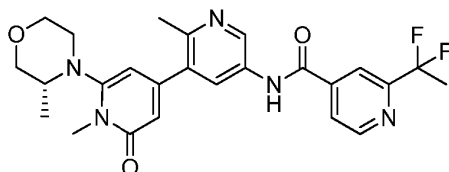
Следовали методике получения 4-бром-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-он, используя подходящие исходные вещества, получая (R)-4-бром-1-метил-6-(3-метилморфолино)пиридин-2(1H)-он (предполагаемый количественный выход) в виде коричневого остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=286,8/288,8, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 523. (R)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-(3-метилморфолино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



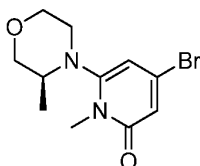
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 0,87 (д, J=5, 87 Гц, 3H), 2,00 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,56-2,64 (м, 1H), 3,08 (ушир.с, 1H), 3,21 (ушир.с, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,58-3,72 (м, 2H), 3,77 (дд, J=10,96, 2,74 Гц, 1H), 5,94 (ушир.с, 1H), 6,07 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,66-7,75 (м, 1H), 7,98 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,1, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 524. (R)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(1',2'-диметил-6'-(3-метилморфолино)-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 0,93 (д, J=6,26 Гц, 3H), 2,06 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,67 (дт, J=11,35, 5,67 Гц, 1H), 3,16 (д, J=10,96 Гц, 1H), 3,23-3,32 (м, 1H), 3,36 (д, J=5,87 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 2H), 3,82 (дд, J=10,76, 2,54 Гц, 1H), 6,08 (ушир.с, 1H), 6,21 (с, 1H), 8,05 (д, J=4,30 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,91 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,94 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,94 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,1, комнатная температура=0,62 мин.

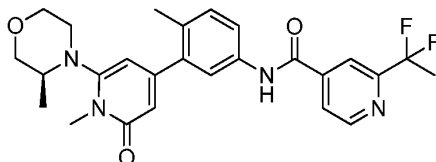
Синтез (S)-4-бром-1-метил-6-(3-метилморфолино)пиридин-2(1H)-она



Следовали методике получения 4-бром-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она, используя подходящие исходные вещества, получая (S)-4-бром-1-метил-6-(3-метилморфолино)пиридин-2(1H)-он (предполагаемый количественный выход) в виде коричневого остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=286,8/288,8, комнатная температура=0,63 мин.

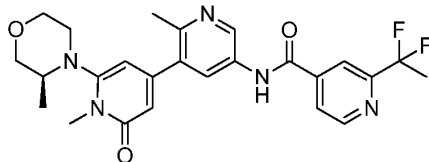
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 162, используя подходящие исходные вещества.

Пример 525. (S)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-(3-метилморфолино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



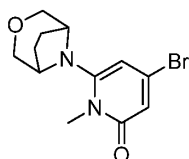
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 0,92 (д, $J=5$, 87 Гц, 3H), 2,05 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,61-2,70 (м, 1H), 3,13 (ушир.с, 1H), 3,26 (ушир.с, 1H), 3,36 (ушир.с, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 2H), 3,82 (дд, $J=10,96$, 2,74 Гц, 1H), 5,99 (ушир.с, 1H), 6,12 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,03 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,65 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=483,2, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 526. (S)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(1',2'-диметил-6'-(3-метилморфолино)-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 0,93 (д, $J=5$, 87 Гц, 3H), 2,06 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,61-2,71 (м, 1H), 3,16 (д, $J=10,96$ Гц, 1H), 3,28 (ушир.с, 1H), 3,33-3,41 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 2H), 3,82 (дд, $J=11,15$, 2,54 Гц, 1H), 6,09 (ушир.с, 1H), 6,23 (с, 1H), 8,05 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,92 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,98 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,99.

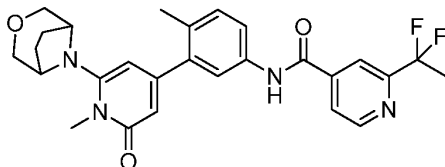
Синтез 6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она



Следовали методике получения 4-бром-1-метил-6-морфолинопиридин-2(1H)-она, используя подходящие исходные вещества, получая (S)-4-бром-1-метил-6-(3-метилморфолино)пиридин-2(1H)-он (выход 36%). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=299,0/301,0, комнатная температура=0,59 мин.

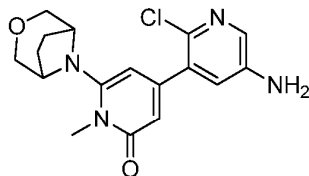
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 162, используя подходящие исходные вещества.

Пример 527. N-(3-(6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,90 (с, 4H), 2,03 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,58 (д, $J=10,17$ Гц, 2H), 3,75-3,85 (м, 4H), 5,64 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,00 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,61 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=495,3, комнатная температура=0,86 мин.

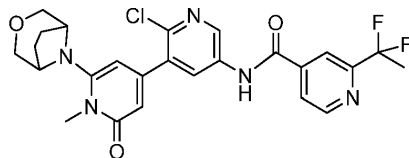
Синтез 5-амино-6'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-хлор-1'-метил-[3,4'-бипиридина]-2'(1H)-она



Следовали методике получения примера 527, используя подходящие исходные вещества, с выходом 5-амино-6'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-хлор-1'-метил-[3,4'-бипиридина]-2'(1H)-она (предполагаемый выход 100%) в виде светло-коричневого остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=347,1, комнатная температура=0,53 мин.

Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

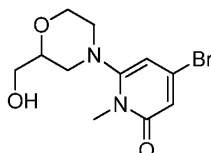
Пример 528. N-(6'-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-хлор-1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



^1H ЯМР (500 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,90 (с, 3H), 2,03 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,30-3,60 (м, 8H), 3,74-3,83 (м, 2H), 5,83 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 8,01 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,21 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=516,3, комнатная температура=0,81 мин.

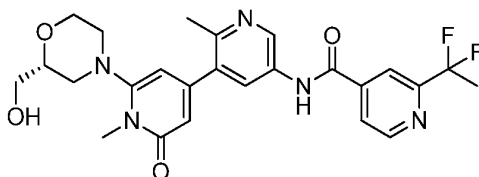
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Синтез 4-бром-6-(2-(гидроксиметил)морфолино)-1-метилпиридин-2(1H)-она



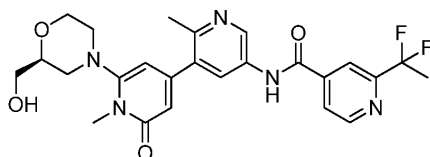
К раствору 4-бром-6-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,0 экв.) и морфолин-2-илметанол (1,5 экв.) добавляли карбонат калия (6,0 экв.) и смесь нагревали до 115°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и затем экстрагировали пять раз EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, а затем очищали хроматографией с нормальной фазой. Продукт элюировали 25% MeOH в DCM. 4-Бром-6-(2-(гидроксиметил)морфолино)-1-метилпиридин-2(1H)-он использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=273,0, комнатная температура=0,23 мин.

Пример 529. (R)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(6'-(2-(гидроксиметил)морфолино)-1',2'-диметил-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,96-2,11 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,53 (м, 2H), 2,63-2,68 (м, 1H), 2,75 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 3,10 (д, $J=11,74$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J=11,74$ Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,56-3,74 (м, 2H), 3,88 (д, $J=10,96$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,79-8,93 (м, 2H), 10,83 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=500,2, комнатная температура=0,52 мин.

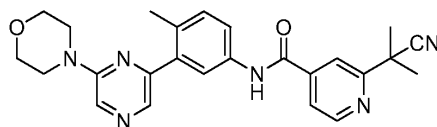
Пример 530. (S)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(6'-(2-(гидроксиметил)морфолино)-1',2'-диметил-2'-оксо-1',2'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,04 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,53-2,59 (м, 1H), 2,62-2,66 (м, 1H), 2,69-2,81 (м, 1H), 3,07-3,18 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,61 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 3,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J=10,96$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,79-8,93 (м, 2H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=500,2, комнатная температура=0,52 мин.

Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 118, используя подходящие исходные вещества.

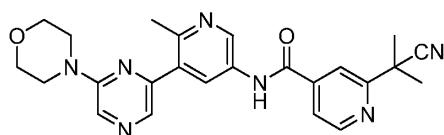
Пример 531. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(6-морфолинопиразин-2-ил)фенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, cd_3OD) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,41 (с, 3H), 3,60-3,71 (м, 4H), 3,78-3,87 (м, 4H), 7,34 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,78-7,90 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,18 (с, 1H),

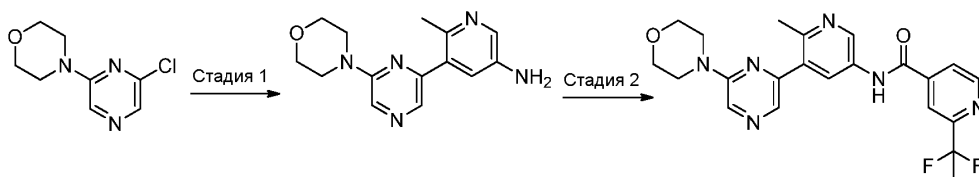
8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=443,2, комнатная температура=0,94 мин.

Пример 532. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,82 (с, 6H), 2,81 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 4H), 3,78-3,90 (м, 4H), 7,87 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 8,09-8,20 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,82 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,31 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=444,1, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 533. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



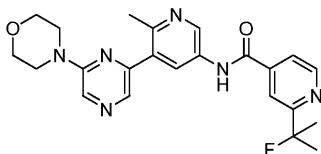
Стадия 1. К раствору 4-(6-хлорпиразин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) в DME (0,2M) добавляли 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,1 экв.) и аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.), а затем 2M раствор карбоната натрия (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 120°C в сосуде для микроволновой печи в течение 10 мин. Разделяли между водой и этилацетатом, водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане, затем 10% метанолом в этилацетате. Чистые фракции концентрировали с получением 6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-амина с выходом 74%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=272,0, комнатная температура=0,41 мин.

Стадия 2. К раствору 6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-амина в ДМФ (0,1M) добавляли EDC (1,2 экв.), HOAt (1,2 экв.) и 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновую кислоту (1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По завершении фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением 2-(1,1-дифторэтил)-N-(6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 39%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,05 (т, J=18,78 Гц, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,64-3,74 (м, 4H), 3,79-3,91 (м, 4H), 8,03 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,39 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=441,2, комнатная температура=0,63 мин.

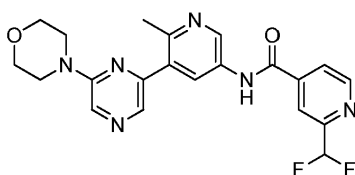
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 533, используя подходящие исходные вещества.

Пример 534. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,66-1,82 (м, 6H), 2,84 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 4H), 3,78-3,87 (м, 4H), 7,84 (дд, J=4,89, 1,76 Гц, 1H), 8,11-8,21 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,38 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=437,2, комнатная температура=0,63 мин.

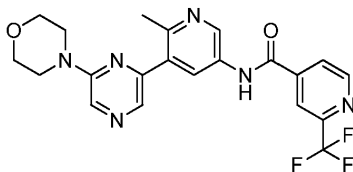
Пример 535. 2-(Дифторметил)-N-(6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,85 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 4H), 3,78-3,89 (м, 4H), 6,64-7,08 (м, 1H),

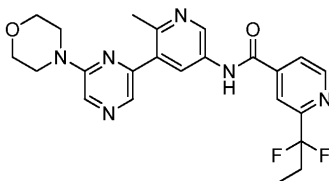
8,08 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,89 (д, J=4,70 Гц, 1H), 9,39 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=427,1, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 536. N-(6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



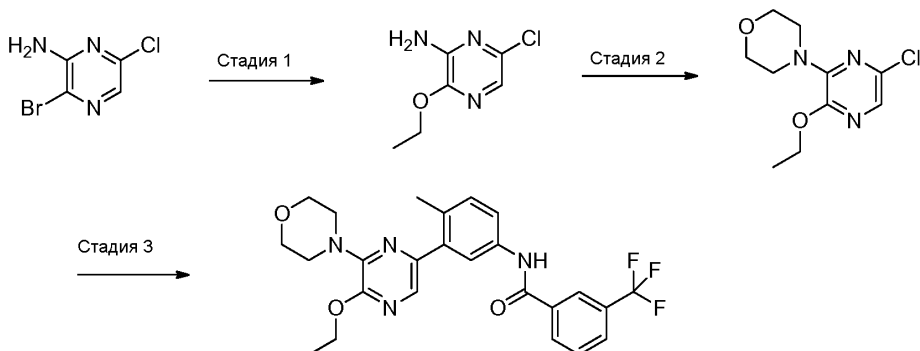
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,69 (с, 3H), 3,59-3,72 (м, 4H), 3,78-3,89 (м, 4H), 8,10 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,95 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,06 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=445,1, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 537. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(6-метил-5-(6-морфолинопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид

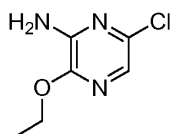


¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,01 (т, J=7,43 Гц, 3H), 2,39 (тд, J=16,63, 7,43 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 3,59-3,73 (м, 4H), 3,78-3,89 (м, 4H), 8,03 (д, J=3,91 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,68 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,31 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=455,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 538. N-(3-(5-Этоксипиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид

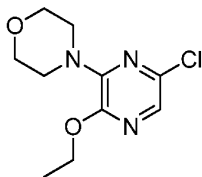


Стадия 1. Синтез 6-хлор-3-этоксипиразин-2-амина



К 0,5М раствору 3-бром-6-хлорпиразин-2-амина (1,00 экв.) в этаноле добавляли этоксид натрия, 21 мас.%, в этаноле (3,00 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-3-этоксипиразин-2-амина в виде твердого продукта персикового цвета с выходом 82,0%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=174,0, комнатная температура=0,65 мин.

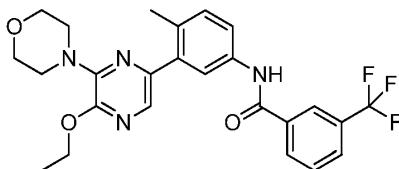
Стадия 2. Синтез 4-(6-хлор-3-этоксипиразин-2-ил)морфолина



6-Хлор-3-этоксипиразин-2-амин (1,00 экв.) добавляли к 0,6М раствору NaH, 60% дисперсии (3,00 экв.) в ДМФ при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Добавляли bis(2-бромэтил) эфир (1,50 экв.). Смесь нагревали до 80°C и пере-

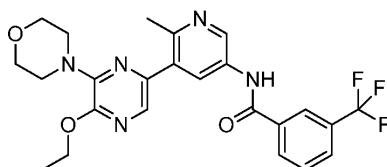
мешивали в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили воздухом с получением 4-(6-хлор-3-этоксипиразин-2-ил)морфолина в виде желтого твердого продукта с выходом 43,4%, ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=244,0, комнатная температура=0,93 мин.

Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 118, используя подходящие исходные вещества.

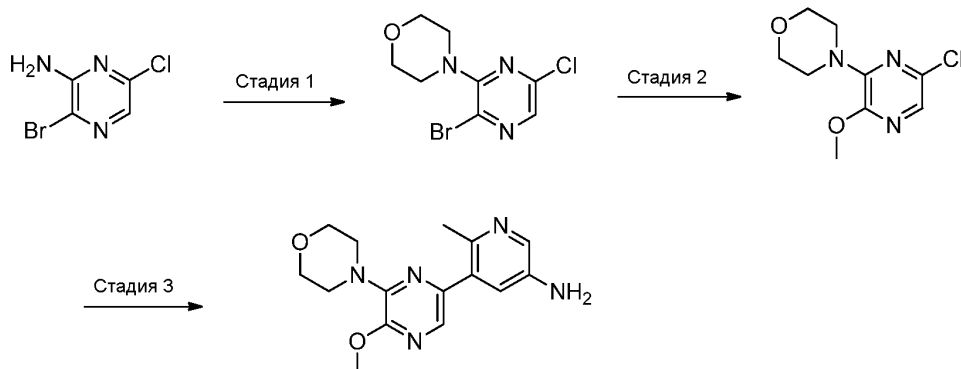


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,46 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,54-3,66 (м, 4H), 3,79-3,87 (м, 4H), 4,48 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,78 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,1, комнатная температура=1,13 мин.

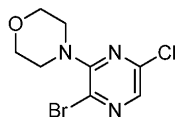
Пример 539. N-(5-(5-этоксипиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,83 (с, 3H), 3,61-3,70 (м, 4H), 3,81-3,87 (м, 4H), 4,54 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,80 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,1, комнатная температура=0,85 мин.

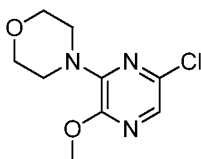


Стадия 1. Синтез 4-(3-бром-6-хлорпиразин-2-ил)морфолина



6-Хлор-3-этоксипиразин-2-амин (1,00 экв.) добавляли к 0,6М раствору NaH, 60% дисперсии (3,00 экв.) в ДМФ при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Добавляли bis(2-бромэтил) эфир (1,50 экв.). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого 4-(3-бром-6-хлорпиразин-2-ил)морфолина в виде светло-коричневого масла с выходом 100%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=277,8/279,8, комнатная температура=0,82 мин.

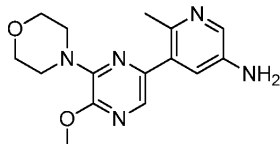
Стадия 2. Синтез 4-(6-хлор-3-метоксипиразин-2-ил)морфолина



К 0,3М раствору 4-(3-бром-6-хлорпиразин-2-ил)морфолина (1,00 экв.) в метаноле добавляли метоксид натрия (3,00 экв.).

Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали до приблизительно половины первоначального объема и выливали в 4 об. воды. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили воздухом с получением 4-(6-хлор-3-метоксипиразин-2-ил)морфолина в виде желтого твердого продукта с выходом 76,0%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=230,0, комнатная температура=0,80 мин.

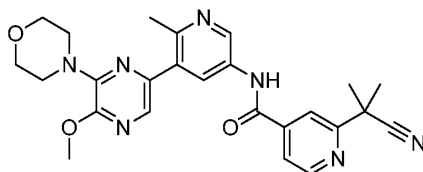
Стадия 3. Синтез 5-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-амина



К 0,15М раствору 4-(6-хлор-3-метоксипиразин-2-ил)морфолина (1,00 экв.) в DME добавляли 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,00 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 130°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2:1 DCM:MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат с 5% метанолом) с получением 5-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-амина (выход 44,7%) в виде желто-коричневого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=302,0, комнатная температура=0,51 мин.

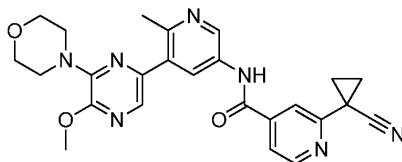
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 539, используя подходящие исходные вещества.

Пример 540. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



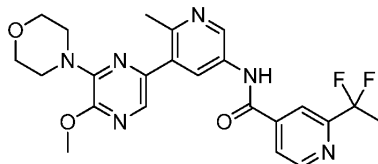
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,84 (с, 6H), 2,86 (с, 3H), 3,60-3,70 (м, 4H), 3,78-3,89 (м, 4H), 4,08 (с, 3H), 7,90 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,2, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 541. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(5-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



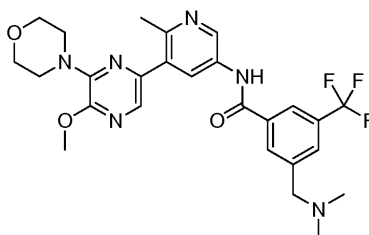
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,79-1,93 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 3,60-3,68 (м, 4H), 3,78-3,89 (м, 4H), 4,08 (с, 3H), 7,79 (дд, $J=4,89, 1,37$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 9,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,2, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 542. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(5-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



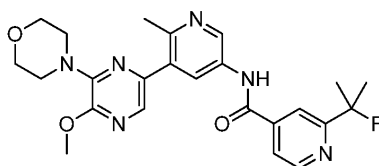
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,07 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,81 (с, 3H), 3,61-3,69 (м, 4H), 3,80-3,89 (м, 4H), 4,08 (с, 3H), 7,92 (с, 1H), 8,04 (д, $J=3,52$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=1,96$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=471,2, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 543. 3-((Диметиламино)метил)-N-(5-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)бензамид



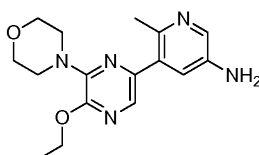
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,71 (с, 3H), 2,95 (с, 6H), 3,60-3,67 (м, 4H), 3,80-3,89 (м, 4H), 4,07 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,02 (с, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=495,1, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 544. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(5-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,69-1,82 (м, 6H), 2,86 (с, 3H), 3,61-3,69 (м, 4H), 3,81-3,88 (м, 4H), 4,09 (с, 3H), 7,86 (дл, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,78 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,35 (д, J=2,35 Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=467,2, комнатная температура=0,71 мин.

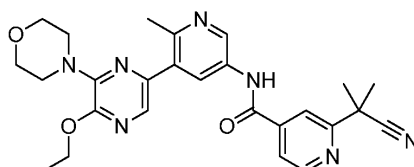
Синтез 5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-амина



Следовали методике получения примера 539, используя подходящие исходные вещества, получая 5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-амин (выход 68,3%) в виде желто-коричневого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=316,1, комнатная температура=0,59 мин.

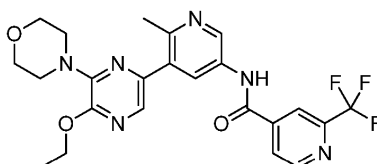
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 539, используя подходящие исходные вещества.

Пример 540. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



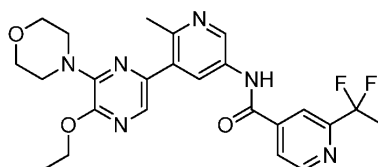
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 (т, J=7,04 Гц, 3H), 1,84 (с, 6H), 2,83 (с, 3H), 3,61-3,72 (м, 4H), 3,80-3,91 (м, 4H), 4,54 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,86-7,93 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,84 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,26 (д, J=2,35 Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 541. N-(5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



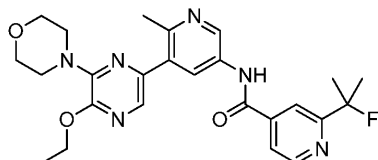
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 (т, J=7,04 Гц, 3H), 2,83 (с, 3H), 3,60-3,72 (м, 4H), 3,78-3,91 (м, 4H), 4,54 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,20 (д, J=3,91 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,98 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,27 (д, J=2,35 Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=489,1, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 542. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



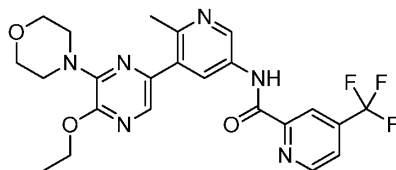
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,07 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,58-3,72 (м, 4H), 3,78-3,91 (м, 4H), 4,54 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,04 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,68 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=485,1$, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 543. N-(5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



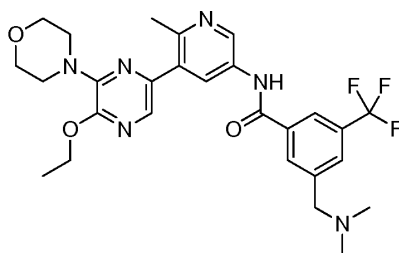
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,76 (м, $J=1,00$ Гц, 6H), 2,85 (с, 3H), 3,58-3,73 (м, 4H), 3,79-3,91 (м, 4H), 4,54 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,85 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=481,1$, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 544. N-(5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пикוליnamид



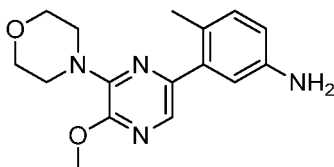
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,49 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,85 (с, 3H), 3,60-3,73 (м, 4H), 3,77-3,92 (м, 4H), 4,54 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,01 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,89 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,04 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 9,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=489,2$, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 545. 3-((Диметиламино)метил)-N-(5-(5-этокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)бензамид



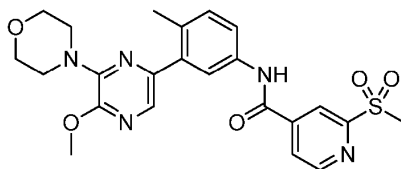
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,95 (с, 6H), 3,60-3,70 (м, 4H), 3,79-3,91 (м, 4H), 4,48-4,60 (м, 4H), 7,88 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,57 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,15 (д, $J=1,96$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=545,3$, комнатная температура=0,67 мин.

Синтез 3-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-4-метиланилина



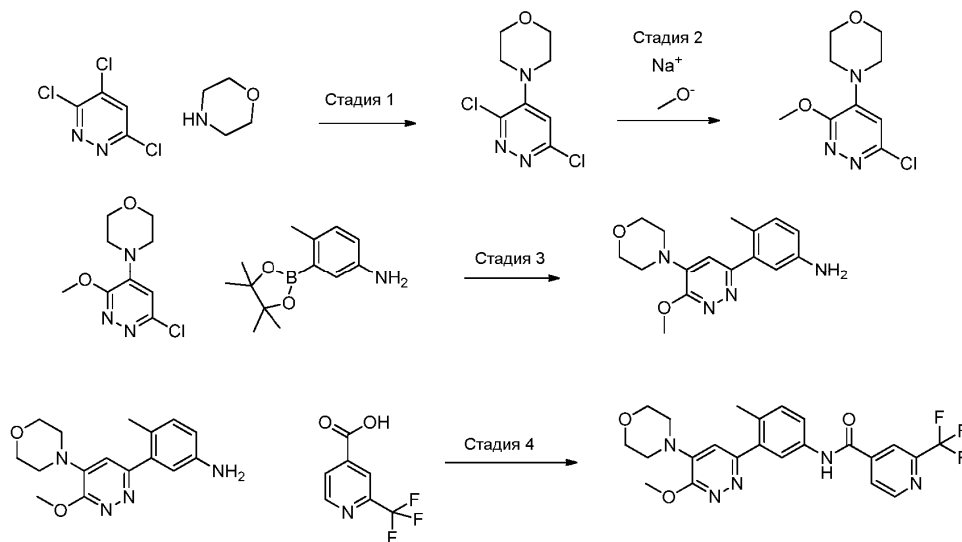
Следовали методике получения примера 539, используя подходящие исходные вещества, получая 3-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-4-метиланилин (выход 88,0%) в виде желто-коричневого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=301,0$, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 546. N-(3-(5-метокси-6-морфолинопиразин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,39 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,51-3,67 (м, 4H), 3,77-3,90 (м, 4H), 4,03 (с, 3H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,80 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,16 (дд, $J=4,89, 1,37$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,93 (д, $J=5,09$ Гц, 1H); ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,0, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 547. N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпиридазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3M), добавляли морфолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=234/236, комнатная температура=0,57 мин.

Стадия 2. Метоксид натрия (2,0 экв.) порциями добавляли в колбу, содержащую 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолин (1,0 экв.) в MeOH (0,43M), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и сырое вещество разделяли в смеси насыщенный солевой раствор/EtOAc. Органическую фазу выделяли и водный слой еще раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали досуха и остаток растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя от 0 до 60% EtOAc в гептане. Целевой 4-(6-хлор-3-метокси-пиридазин-4-ил)морфолин получали с выходом 71%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=230, комнатная температура=0,44 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-3-метокси-пиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) в DME (0,12M) добавляли Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 экв.) и систему снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали на бане при 110°C в течение ночи. Сырое вещество разделяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали, используя систему с обращенной фазой с от 0 до 40% ацетонитрилом в воде. Фракции, содержащие продукт, концентрировали до тех пор, пока не оставалось небольшое количество растворителя, и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метиланилина с выходом 78%.

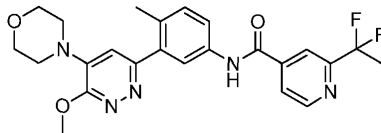
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=301, комнатная температура=0,38 мин.

Стадия 4. К раствору 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.), 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (1,0 экв.) и HATU (1,0 экв.) в DMF (0,07M) добавляли DIEA (3,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концен-

трировали досуха и сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 33%.

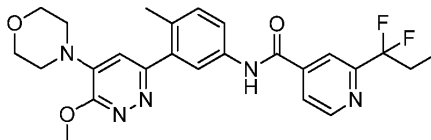
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 8H), 4,07 (с, 3H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,44 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,18 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,99 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 548. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



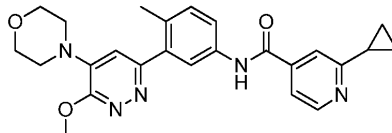
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,95-2,11 (м, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 8H), 4,07 (с, 3H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,61$, 1,96 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,01 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,79 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=470, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 549. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



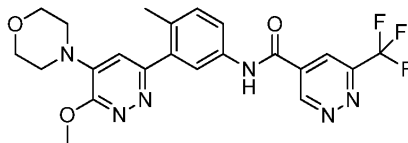
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ 0,93 (т, $J=7,43$ Гц, 4H), 1,21 (с, 2H), 2,27 (с, 4H), 2,79 (д, $J=10,96$ Гц, 1H), 3,73 (ушир.с, 5H), 4,07 (с, 4H), 7,41 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=10,17$ Гц, 1H), 7,89 (ушир.с, 1H), 8,01 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,89 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,75 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=484, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 550. 2-Циклопропил-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



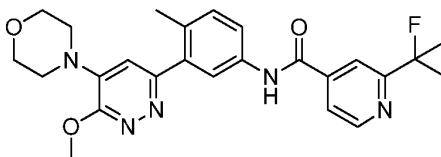
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,87-1,11 (м, 4H), 2,15-2,24 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 3,74 (д, $J=4,70$ Гц, 8H), 4,00-4,11 (м, 4H), 7,34 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,79 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,62 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=446, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 551. N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



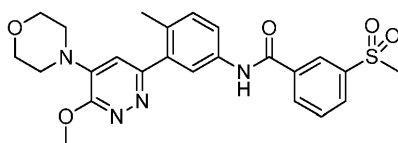
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 7H), 4,07 (с, 3H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,46 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 11,00 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=475, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 552. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



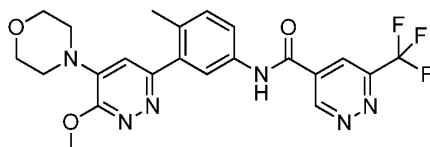
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,66 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,70-3,90 (м, 8H), 4,01-4,12 (м, 3H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,76-7,85 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,73 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=466, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 553. N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



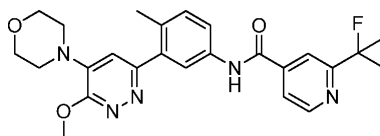
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 7H), 4,07 (с, 3H), 7,30 (ушир.с, 1H), 7,42 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,78-7,86 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 10,68 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=483, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 554. N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



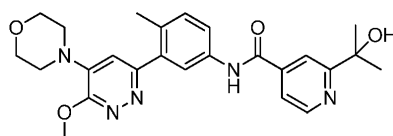
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 7H), 4,07 (с, 3H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,46 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,91 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 11,00 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=475, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 555. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



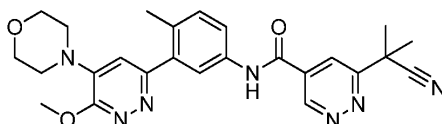
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,66 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,70-3,90 (м, 8H), 4,01-4,12 (м, 3H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,76-7,85 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,73 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=466, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 556. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



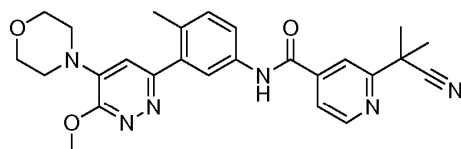
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,42-1,52 (м, 7H), 2,26 (с, 3H), 4,03-4,12 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,71 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=464, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 557. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,84 (с, 12H), 2,27 (с, 8H), 2,31 (ушир.с, 1H), 3,73 (ушир.с, 15H), 4,04-4,10 (м, 8H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,45 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,61$, 1,96 Гц, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 8,28 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,90 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474, комнатная температура=0,61 мин.

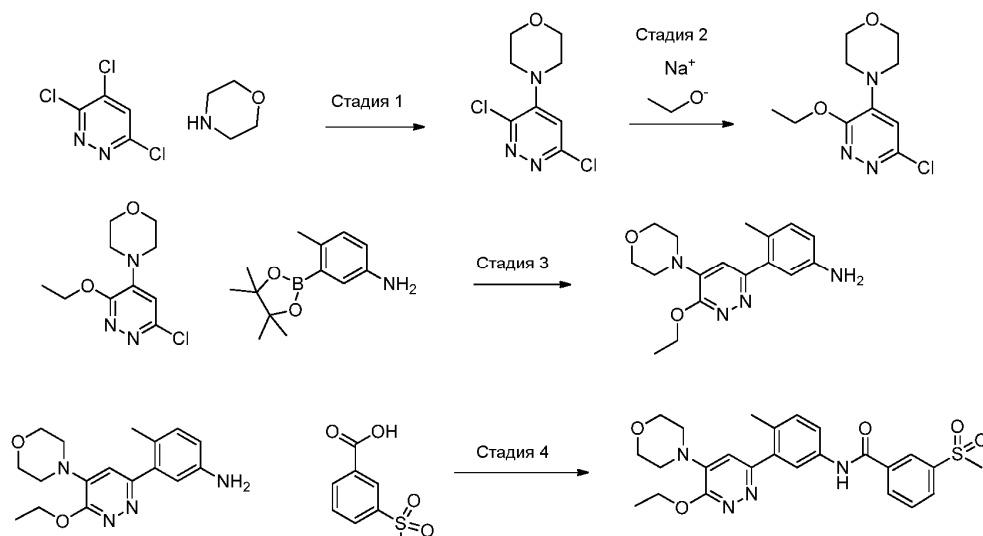
Пример 558. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,18-2,32 (м, 3H), 3,62-3,88 (м, 7H), 3,99-4,15 (м, 3H),

7,30 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,72 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 559. N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпиридазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3M), добавляли морфолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=234/236, комнатная температура=0,57 мин.

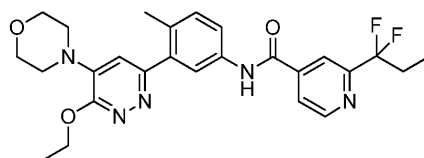
Стадия 2. В колбу, содержащую 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолин (1,0 экв.) в EtOH (0,23M), добавляли оксид натрия 21% в этаноле (1,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и сырое вещество разделяли в смеси насыщенный солевой раствор/EtOAc. Органическую фазу концентрировали досуха и остаток растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя 0 до 40% EtOAc в гептане. Целевой продукт 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)морфолин получали с выходом 48%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=246, комнатная температура=0,36 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) в DME (0,11M) добавляли Na₂CO₃ (2M, 3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,05 экв.) и систему снова продували азотом. Реакционную колбу нагревали на бане при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли в H₂O/EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали, используя систему с обращенной фазой с от 0 до 40% ацетонитрилом в воде. Фракции, содержащие продукт, концентрировали до тех пор, пока не оставалось небольшое количество растворителя, и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метиланилина с выходом 62%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=315, комнатная температура=0,44 мин.

Стадия 4. К раствору 3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.), 3-(метилсульфонил)бензойной кислоты (1,0 экв.) и HATU (1,0 экв.) в ДМФ (0,07M) добавляли DIEA (3,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали досуха и сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамида в виде соли TFA с выходом 53%.

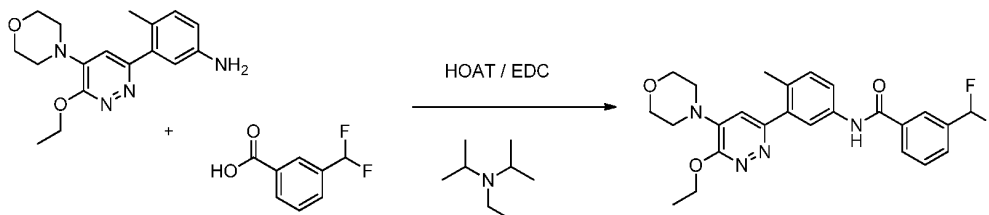
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,43 (д, J=3,52 Гц, 3H), 2,26 (ушир.с, 4H), 3,63-3,91 (м, 8H), 4,36-4,57 (м, 2H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,75-7,87 (м, 2H), 7,94 (ушир.с, 1H), 8,14 (д, J=6,65 Гц, 1H), 8,27 (д, J=6,65 Гц, 1H), 8,46 (ушир.с, 1H), 10,69 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 560. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 0,82-0,99 (м, 3H), 1,34-1,51 (м, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,29-2,43 (м, 2H), 3,71-3,77 (м, 4H), 3,81 (ушир.с, 3H), 4,48 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,32 (ушир.с, 1H), 7,44 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,01 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,89 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,80 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=498, комнатная температура=0,78 мин.

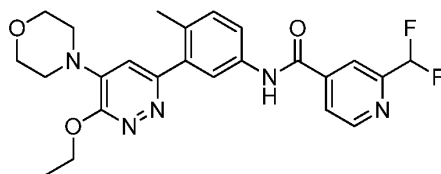
Пример 561. Синтез 3-(дифторметил)-N-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида



5-(6-Этоксипиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.), гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,1 экв.) и 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,1 экв.) растворяли в ДМФ (0,106М) при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли основание Хунига (2,2 экв.). Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. Приблизительно через 1 ч реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-(дифторметил)-N-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида с выходом 47%.

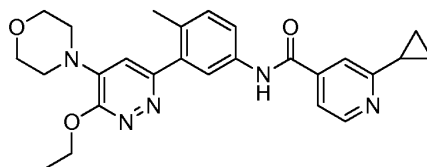
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,43 (с, 1H), 2,26 (с, 1H), 3,74 (ушир.с, 2H), 4,48 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 6,94-7,33 (м, 2H), 7,40 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,62-7,74 (м, 1H), 7,79 (д, $J=8,22$ Гц, 2H), 7,94 (ушир.с, 1H), 8,07-8,20 (м, 2H), 10,55 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=469,2, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 562. Синтез 2-(дифторметил)-N-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида



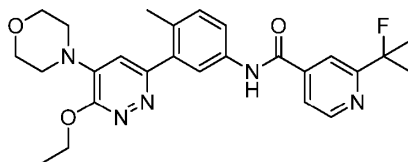
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 2,26 (с, 1H), 3,74 (ушир.с, 3H), 4,48 (кв., $J=7,04$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,04 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,90 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,80 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=470,2, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 563. Синтез 2-циклопропил-N-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида



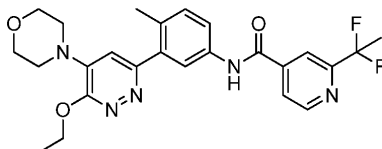
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 0,92-1,08 (м, 1H), 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 2,15-2,28 (м, 1H), 3,74 (ушир.с, 1H), 4,48 (кв., $J=6,78$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,66-7,83 (м, 2H), 7,93 (ушир.с, 1H), 8,57 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,58 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=460,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 564. Синтез N-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамида



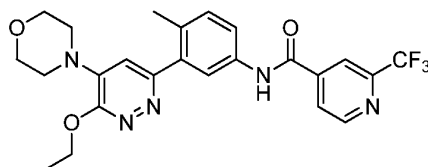
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 1,59-1,76 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 3,68-3,89 (м, 3H), 4,48 (кв., $J=7,04$ Гц, 1H), 7,29-7,37 (м, 1H), 7,43 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,76-7,84 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,63-8,88 (м, 1H), 10,58-10,79 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,2, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 565. Синтез 2-(1,1-дифторэтил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида



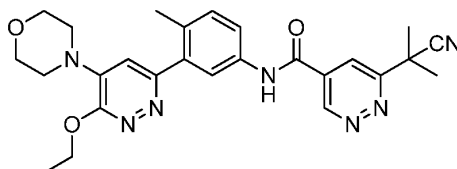
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 2,04 (т, $J=19,17$ Гц, 1H), 2,26 (с, 1H), 3,74 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 4,48 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 7,19-7,35 (м, 1H), 7,42 (д, $J=8,22$ Гц, 2H), 7,80 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 2H), 7,91 (ушир.с, 2H), 8,01 (д, $J=4,70$ Гц, 2H), 8,17 (с, 2H), 8,80-9,01 (м, 2H), 10,65-10,87 (м, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 566. Синтез N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида



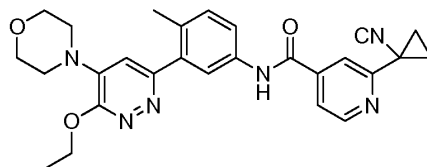
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,04$ Гц, 4H), 2,22 (с, 4H), 3,69 (ушир.с, 10 H), 4,43 (кв., $J=6,91$ Гц, 3H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,39 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,87 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,94 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,78 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,2, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 567. Синтез 6-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамида



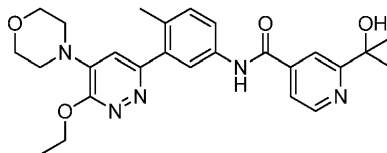
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,42 (с, 1H), 1,84 (с, 2H), 2,27 (с, 1H), 3,73 (ушир.с, 1H), 4,49 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,68-7,95 (м, 2H), 8,28 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,63 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,78-10,95 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 568. Синтез 2-(1-цианопропил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида



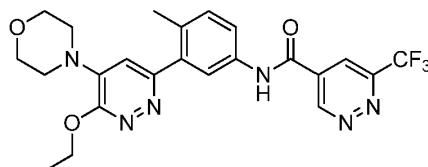
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 1,69-1,79 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,26 (с, 1H), 3,74 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 4,48 (кв., $J=7,04$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69-8,02 (м, 5H), 8,70 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,71 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 569. Синтез N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамида



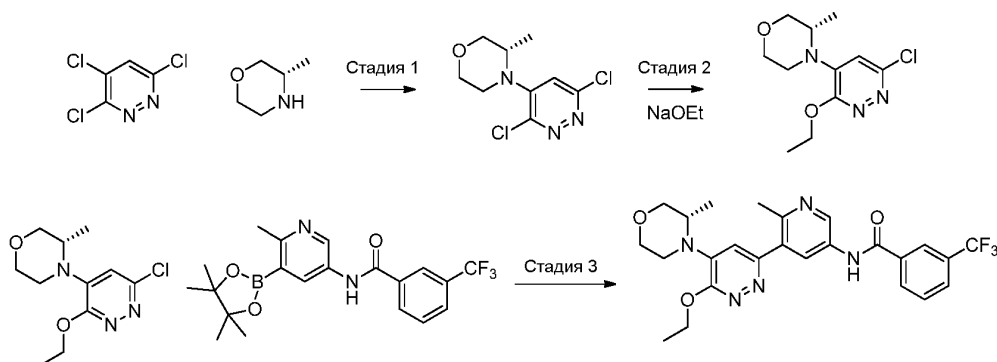
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,37-1,55 (м, 12H), 2,26 (с, 4H), 3,71-3,78 (м, 9H), 3,86 (ушир.с, 7H), 4,47 (д, $J=7,04$ Гц, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,55-10,85 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=478,1, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 570. Синтез N-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 5H), 2,27 (с, 5H), 3,74 (ушир.с, 10 H) 4,38-4,63 (м, 3H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,45 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,86-7,94 (м, 1H), 8,55-8,78 (м, 2H), 9,90 (д, $J=1,57$ Гц, 2H), 10,99 (с, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=489,1, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 571. Синтез (S)-N-(5-(6-этоксипиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида



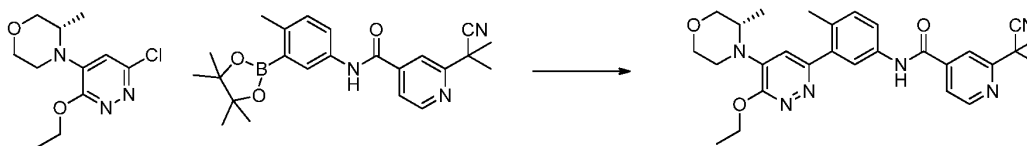
Стадия 1. Смесь 3,4,6-трихлорпиридазина (1,0 экв.), (S)-3-метилморфолина (1,0 экв.) и основание Хунига (1,1 экв.) в NMP (2,73M) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Добавляли воду к реакционной смеси. Твердый продукт, который осаждался, собирали фильтрацией и сушили воздухом с получением (S)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина в виде белого твердого вещества с выходом 62%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=247,9 (MH^+), комнатная температура=0,63 мин.

Стадия 2. Смесь (S)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.) и 21 мас.%, этиоксида натрия в этаноле (2,0 экв.) в 1,5:1 этаноле и воде перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (S)-4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-3-метилморфолин в виде соли TFA с выходом 55%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=258,0 (MH^+), комнатная температура=0,59 мин.

Стадия 3. Смесь (S)-4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.), N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2M, 3 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 экв.) в DME (0,203M) нагревали при 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (S)-N-(5-(6-этоксипиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил) бензамид в виде соли TFA с выходом 32%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,31 (д, $J=6,65$ Гц, 5H), 1,43 (т, $J=6,85$ Гц, 5H), 3,69 (д, $J=1,57$ Гц, 4H), 3,91 (д, $J=9,78$ Гц, 2H), 4,36-4,64 (м, 3H), 7,34 (ушир.с, 1H), 7,81 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,24-8,39 (м, 3H), 8,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=502,2, комнатная температура=0,78 мин.

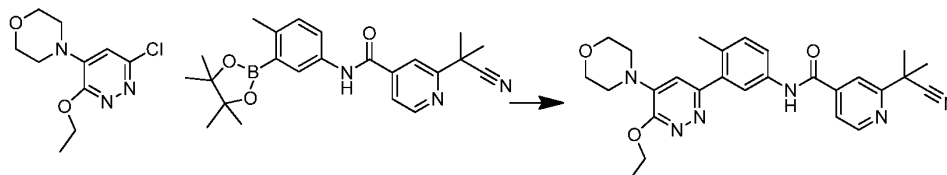
Пример 572. Синтез (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этокси-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида



Смесь (S)-4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.), 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2М, 3 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 экв.) в DME (0,058М) нагревали при 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этокси-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид в виде соли TFA с выходом 11%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,32 (ушир.с, 2H), 1,43 (т, $J=6,85$ Гц, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,05 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 3,50-3,63 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,89 (ушир.с, 1H), 4,41-4,54 (м, 2H), 7,43 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,76-7,93 (м, 3H), 7,98 (с, 1H), 8,81 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,71 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,2, комнатная температура=0,78 мин.

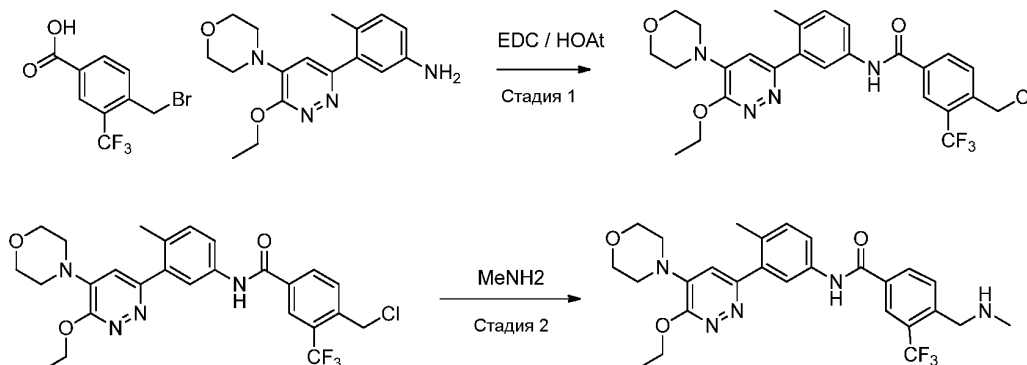
Пример 573. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



К раствору 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.), 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) и 2М раствору Na_2CO_3 (3,0 экв.) в DME (0,04М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему продували азотом. Сосуд герметизировали и помещали в микроволновую печь на 20 мин при 120°C. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли в EtOAc/ H_2O . Органический слой выделяли и водный слой снова дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида с выходом 25%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,32-1,49 (м, 3H), 1,68-1,80 (м, 7H), 2,27 (с, 3H), 3,65-3,78 (м, 5H), 4,52 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,94 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69-7,79 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,79 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,57 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 574. Синтез N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамида

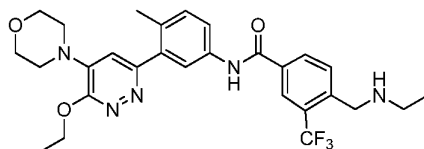


Стадия 1. 3-(6-Этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метиланилин (1,0 экв.), гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,1 экв.), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (1,1 экв.) и 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,1 экв.) растворяли в ДМФ (0,181М) при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. Приблизительно через 1 ч реакцию смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(хлорметил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 68%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=535,1, комнатная температура=1,02 мин.

Стадия 2. 4-(Хлорметил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) растворяли в 2М аммиаке в метаноле (0,028М). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 58%.

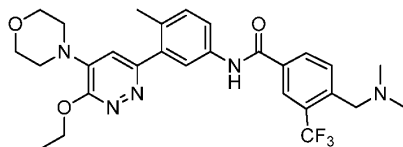
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,42 (т, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,26 (с, 6H), 2,36 (д, $J=6,26$ Гц, 2H), 2,71 (ушир.с, 6H), 3,74 (ушир.с, 7H), 4,38 (ушир.с, 4H), 4,44-4,59 (м, 4H), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,39 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 2H), 7,83-7,94 (м, 1H), 8,35 (ушир.с, 1H), 8,94-9,22 (м, 3H), 10,50-10,74 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=530,1, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 575. N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-4-((этиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамид



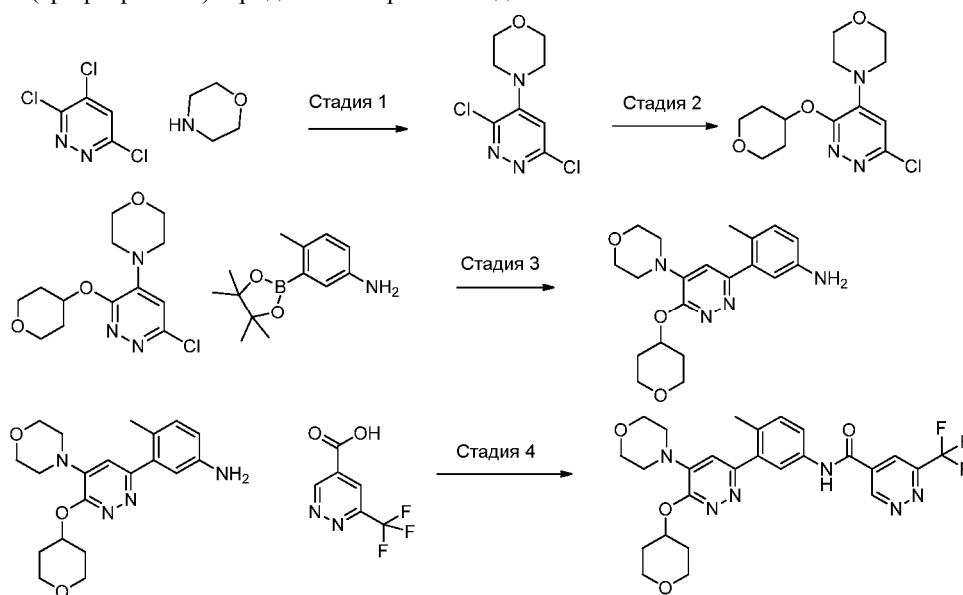
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,11 (т, $J=7,43$ Гц, 2H), 1,25 (т, $J=7,24$ Гц, 10 H), 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 8H), 2,26 (с, 8H), 2,36 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 2,74-2,90 (м, 1H), 3,13 (дд, $J=11,93$, 6,46 Гц, 1H), 3,74 (ушир.с, 2H), 4,38 (ушир.с, 1H), 4,49 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 7,12-7,29 (м, 2H), 7,40 (д, $J=8,22$ Гц, 3H), 7,80 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 3H), 7,85-7,98 (м, 6H), 8,35 (д, $J=3,91$ Гц, 6H), 8,86-9,12 (м, 5H), 10,66 (ушир.с, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=544,1, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 576. 4-((Диметиламино)метил)-N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,38 (т, $J=6,85$ Гц, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,46-2,55 (м, 1H), 2,77 (ушир.с, 1H), 3,69 (ушир.с, 1H), 4,35-4,60 (м, 1H), 7,34 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,41$, 1,76 Гц, 1H), 7,78-7,88 (м, 2H), 7,95 (д, $J=8,61$ Гц, 2H), 8,33 (ушир.с, 4H), 10,48-10,74 (м, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=544,1, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 577: N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпиридазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3М), добавляли морфолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=234/236, комнатная температура=0,62 мин.

тура=0,57 мин.

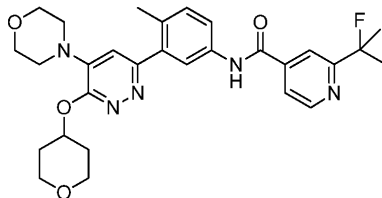
Стадия 2. К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1,7 экв.) и 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в THF (0,3М) добавляли NaH (2,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Сырое вещество растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя от 0 до 40% EtOAc в гептане. Получали целевой 4-(6-хлор-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-4-ил)морфолин с выходом 75%. ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=300, комнатная температура=0,54 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) в DME (0,11М) добавляли Na₂CO₃ (2М, 3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,05 экв.) и систему снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали на бане в течение 4 ч при 120°C. Сырое вещество разделяли в H₂O/EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя DCM до 5% MeOH в DCM с получением 4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)анилина с выходом 77%. ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=371, комнатная температура=0,43 мин.

Стадия 4. К раствору 4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)анилина (1,0 экв.), 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (1,0 экв.) и HATU (1,0 экв.) в ДМФ (0,05М) добавляли DIEA (3,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид в виде соли TFA с выходом 55%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,71-1,91 (м, 2Н), 2,00-2,17 (м, 2Н), 2,21-2,33 (м, 3Н), 3,67-3,90 (м, 10 Н), 5,25-5,44 (м, 1Н), 7,29 (ушир.с, 1Н), 7,46 (д, J=8,61 Гц, 1Н), 7,77 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 8,66 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 9,90 (д, J=1,56 Гц, 1Н), 11,01 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=545, комнатная температура=0,69 мин.

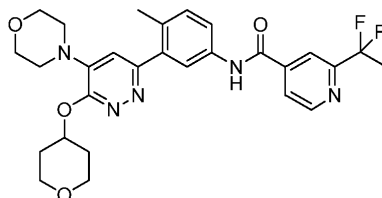
Пример 578. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,61-1,74 (м, 6Н), 1,76-1,90 (м, 2Н), 2,02-2,17 (м, 2Н), 2,21-2,31 (м, 3Н), 7,34 (ушир.с, 1Н), 7,43 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,75-7,84 (м, 2Н), 7,95 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 10,73 (с, 1Н).

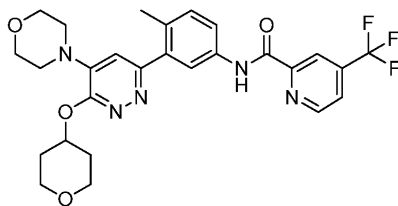
ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=536, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 579. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



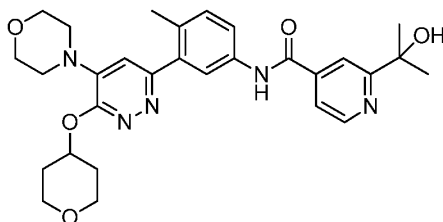
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,68-1,83 (м, 3Н), 1,94 (с, 1Н), 1,97-2,11 (м, 4Н), 2,22 (с, 3Н), 5,19-5,38 (м, 1Н), 7,28 (ушир.с, 1Н), 7,39 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,74 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,96 (д, J=4,70 Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 8,83 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 10,75 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=540, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 580. N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид



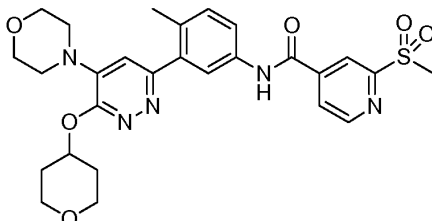
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,77 (д, $J=8,61$ Гц, 3H), 2,03 (ушир.с, 3H), 2,23 (с, 4H), 3,53 (т, $J=8,22$ Гц, 3H), 5,31 (ушир.с, 1H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,37 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,04 (ушир.с, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,98 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,91 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=544, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 581. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



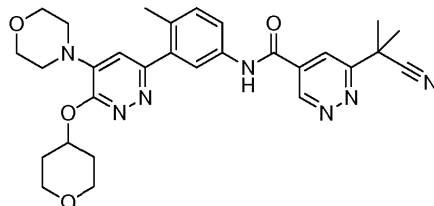
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,41-1,50 (м, 7H), 1,75-1,91 (м, 2H), 2,02-2,14 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 3,58 (ддд, $J=11,35, 7,83, 3,13$ Гц, 2H), 5,33 (дт, $J=7,43, 3,72$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,70 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=534, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 582. N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



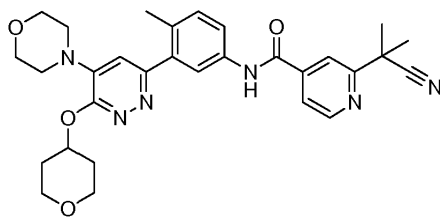
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,74-1,89 (м, 2H), 2,10 (дт, $J=6,65, 3,33$ Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 3,34 (с, 4H), 3,72-3,88 (м, 10 H), 5,35 (ушир.с, 1H), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,44 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,20 (дд, $J=4,89, 1,37$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,00 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,93 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=554, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 583. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамида



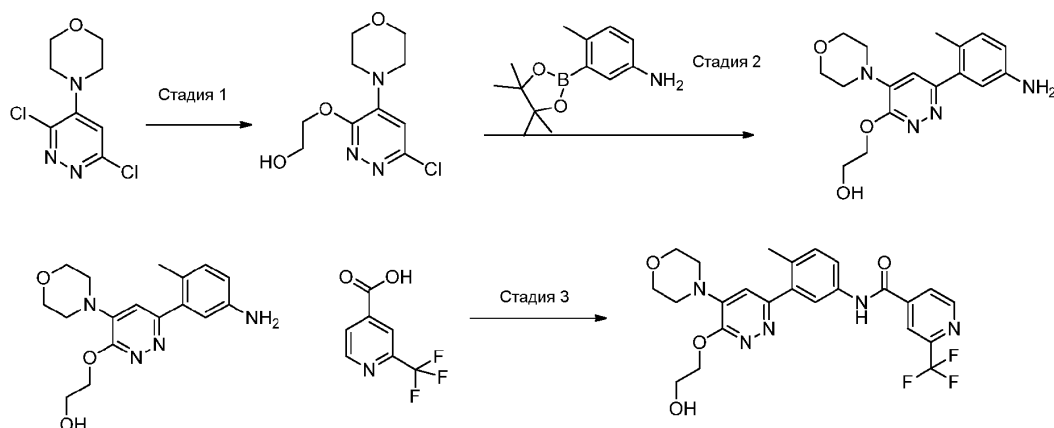
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,67-1,92 (м, 9H), 1,97-2,15 (м, 2H), 2,18-2,35 (м, 4H), 3,65-3,90 (м, 7H), 5,38 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 8,28 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,88 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=544, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 584. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,21 (с, 1H), 1,66-1,83 (м, 9H), 1,97 (с, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 3,52-3,62 (м, 2H), 3,67-3,77 (м, 4H), 3,79-3,87 (м, 2H), 4,01 (кв., $J=7,04$ Гц, 1H), 5,41-5,58 (м, 1H), 6,95 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,69-7,79 (м, 2H), 7,85 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,79 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=543, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 585. N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



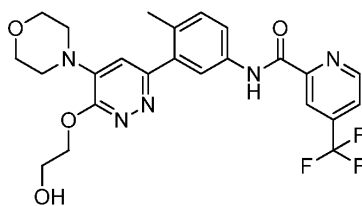
Стадия 1. К раствору 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и этан-1,2-диола (3,0 экв.) в THF (0,14M) добавляли гидрид натрия (60% масляная дисперсия, 3,0 экв.) в атмосфере азота и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 4 ч. По завершении охлаждали до комнатной температуры и гасили дополнительным количеством воды. Трижды экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество растирали в DCM и осадок фильтровали. Выделяли 2-((6-хлор-4-морфолинопиридазин-3-ил)окси)этанол в качестве целевого продукта с выходом 51% в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=260,0, комнатная температура=0,39 мин.

Стадия 2. К раствору 2-((6-хлор-4-морфолинопиридазин-3-ил)окси)этанола (1,0 экв.) в DME (0,2M) добавляли 4-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,2 экв.) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2M Na_2CO_3 (3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 20 мин. Разделяли между водой и этилацетатом, водную фазу 3 раза экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане, а затем 10% метанолом в EtOAc. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением 2-((6-(5-амино-2-метилфенил)-4-морфолинопиридазин-3-ил)окси)этанола с выходом 39%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=331,0, комнатная температура=0,35 мин.

Стадия 3. К раствору 2-((6-(5-амино-2-метилфенил)-4-морфолинопиридазин-3-ил)окси)этанола (1,0 экв.) в ДМФ (0,06M) добавляли 2-(трифторметил)изоникотиновую кислоту (1,0 экв.) и EDC (1,0 экв.) и HOAt (1,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали в течение нескольких суток с получением N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида с выходом 21%.

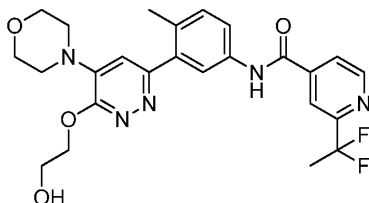
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 3,81-3,90 (м, 4H), 3,94-4,08 (м, 6H), 4,51-4,63 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 8,05 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,92 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=504,1, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 586. N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пикотинамид



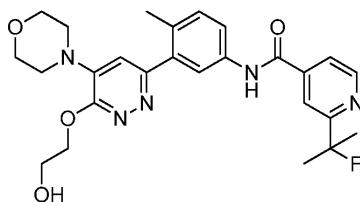
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 3,78-3,90 (м, 4H), 3,95-4,08 (м, 6H), 4,49-4,61 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,94 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,97 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=504,2, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 587. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



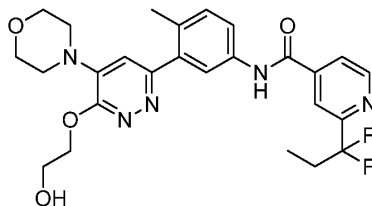
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,03 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,77-3,90 (м, 4H), 3,94-4,06 (м, 6H), 4,48-4,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500,1, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 588. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



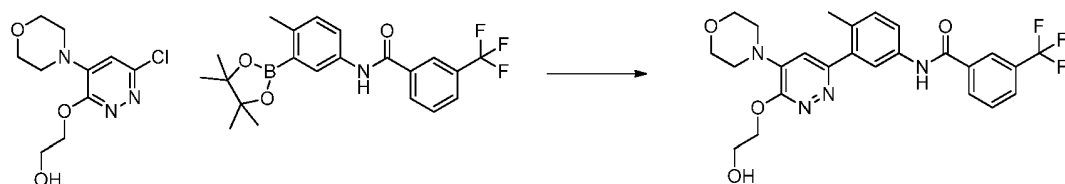
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,62-1,83 (м, 6H), 2,35 (с, 3H), 3,80-3,90 (м, 4H), 3,95-4,07 (м, 6H), 4,49-4,65 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,62-7,79 (м, 2H), 7,97-8,10 (м, 2H), 8,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=496,2, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 589. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,00 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,25-2,50 (м, 5H), 3,82-3,91 (м, 4H), 3,95-4,05 (м, 5H), 4,52-4,65 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,61$, 2,35 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,2, комнатная температура=0,67 мин.

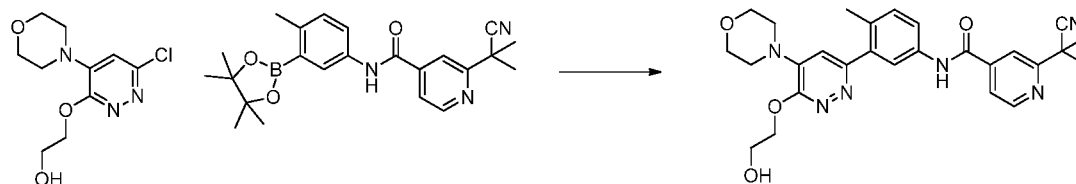
Пример 590. N-(3-(6-(2-гидроксиэтоксипиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 3,71-3,82 (м, 4H), 3,84-3,96 (м, 6H), 4,42-4,53 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,57-7,71 (м, 2H), 7,82 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,11

(д, J=8,22 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,1, комнатная температура=0,72 мин.

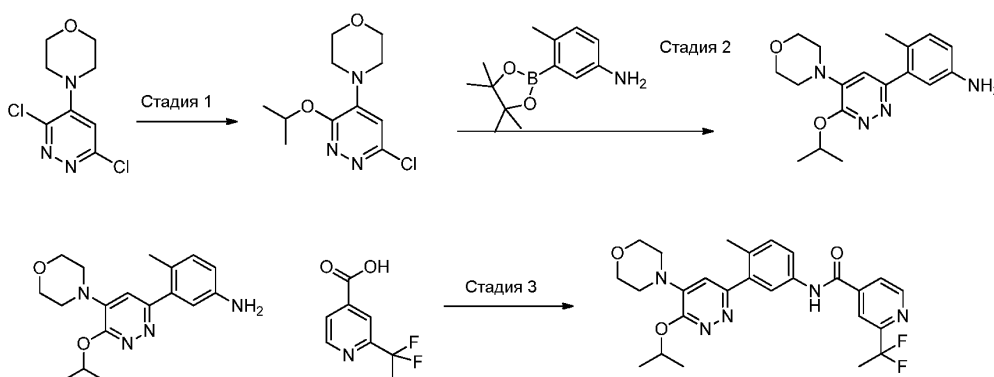
Пример 591. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



К раствору 2-((6-хлор-4-морфолинопиридазин-3-ил)окси)этанола (1,0 экв.) в DME (0,06M) добавляли 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамид (1,2 экв.), а затем аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и 2M Na₂CO₃ (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 10 мин в микроволновой печи. Слои разделяли; органическую фазу концентрировали досуха и очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали в течение нескольких суток с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил) изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 29%.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 3,76-3,90 (м, 4H), 3,93-4,08 (м, 6H), 4,51-4,65 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 8,00-8,13 (м, 2H), 8,77 (д, J=5,09 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,1, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 592. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



Условия синтеза аналогичны условиям синтеза примера 585.

Стадия 1. 4-(6-Хлор-3-изопропокси-4-морфолинопиридазин-3-ил)морфолин.

ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=258,2,259,7, комнатная температура=0,59 мин.

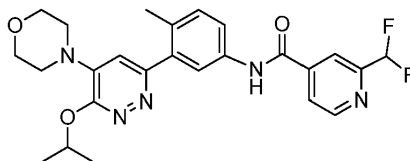
Стадия 2. 3-(6-Изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метиланилин.

ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329,3, комнатная температура=0,50 мин.

Стадия 3. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид.

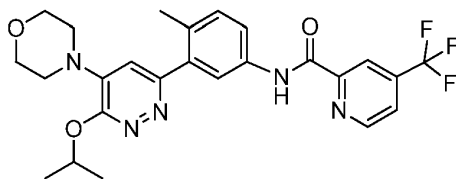
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsd>) δ м.д. 1,42 (д, J=6,26 Гц, 6H), 2,03 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 8H), 5,23-5,40 (м, 1H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,42 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,01 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,79 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=498,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 593. 2-(Дифторметил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



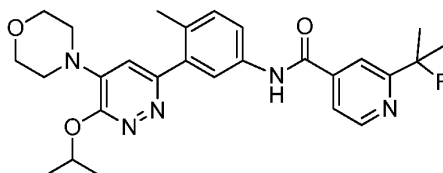
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsd>) δ м.д. 1,42 (д, J=5,87 Гц, 6H), 2,27 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 8H), 5,26-5,38 (м, 1H), 6,87-7,23 (м, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,04 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,90 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,80 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 594. N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пикотинамид



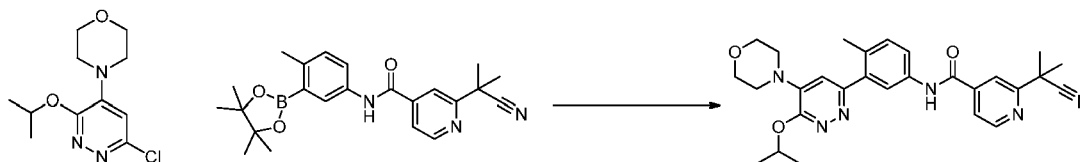
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,43 (д, J=6,26 Гц, 6H), 2,27 (с, 3H), 3,69-3,92 (м, 8H), 5,22-5,39 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 8,06-8,14 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 9,03 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,98 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,1, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 595. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метил-фенил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,42 (д, J=5, 87 Гц, 6H), 1,66 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,74 (д, J=4,70 Гц, 4H), 3,82 (ушир.с, 4H), 5,30 (дт, J=12,23, 6,21 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,75-7,84 (м, 2H), 7,96 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,75 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,74 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=494,1, комнатная температура=0,77 мин.

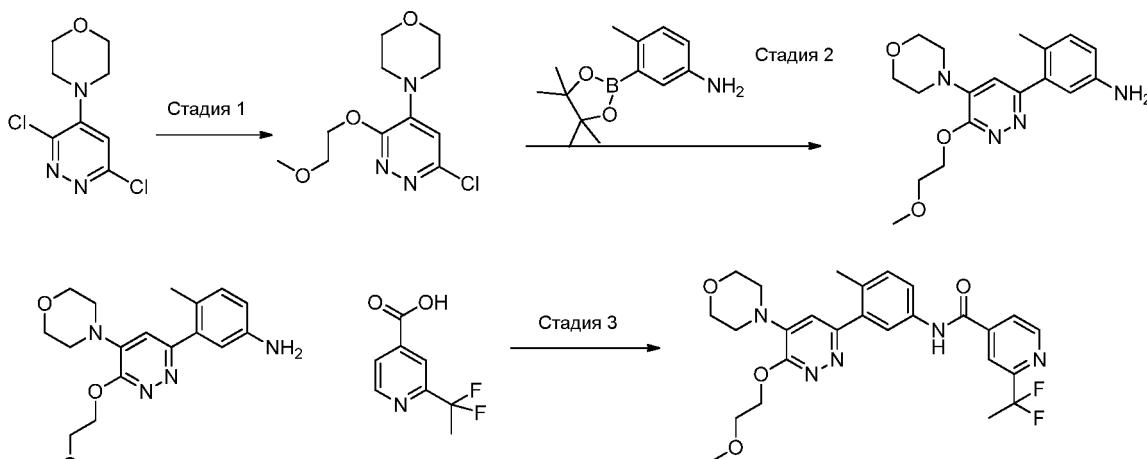
Пример 596. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метил-фенил)изоникотинамид



Получали, следуя аналогичной процедуре, как LXH202.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,42 (д, J=6,26 Гц, 6H), 1,70-1,82 (м, 6H), 2,27 (с, 3H), 3,74 (ушир.с, 8H), 5,25-5,39 (м, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,71 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,2, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 597. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-(2-метоксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



Условия синтеза аналогичны условиям синтеза примера 585.

Стадия 1. 4-(6-Хлор-3-(2-метоксиэтокси)пиридазин-4-ил)морфолин.

ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329,3, комнатная температура=0,50 мин.

Стадия 2. 3-(6-(2-Метоксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метиланилин.

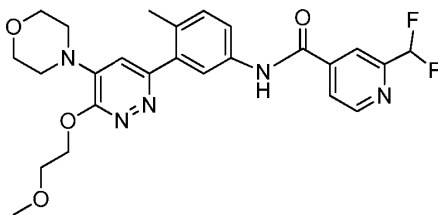
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+N)=345,2, комнатная температура=0,40 мин.

Стадия 3. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-(2-метоксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метил-фенил)изоникотинамид.

¹H ЯМР (400 МГц, *d*-MSO) δ м.д. 1,94-2,13 (м, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,68-3,82 (м, 10H),

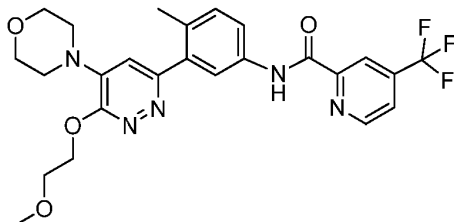
4,49-4,57 (м, 2Н), 7,27 (ушир.с, 1Н), 7,42 (д, J=8,61 Гц, 1Н), 7,80 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1Н), 7,89-7,94 (м, 1Н), 8,01 (д, J=4,70 Гц, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 8,88 (д, J=4,70 Гц, 1Н), 10,78 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 598. 2-(Дифторметил)-N-(3-(6-(2-метоксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



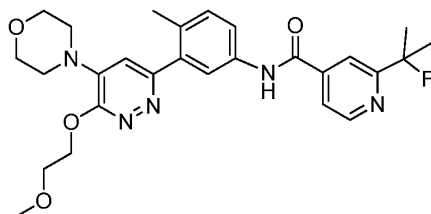
¹Н ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,26 (с, 3Н), 3,32 (с, 4Н), 3,70-3,80 (м, 10 Н) 4,53 (ушир.с, 2Н), 6,89-7,32 (м, 2Н), 7,42 (д, J=8,61 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J=8,61, 1,96 Гц, 1Н), 7,91 (ушир.с, 1Н), 8,04 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 8,90 (д, J=4,70 Гц, 1Н), 10,78 (ушир.с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 599. N-(3-(6-(2-метоксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пикотинамид



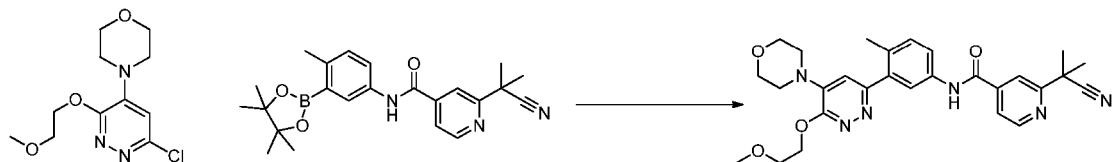
¹Н ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,27 (с, 3Н), 3,33 (с, 3Н), 3,67-3,82 (м, 10 Н) 4,49-4,58 (м, 2Н), 7,28 (ушир.с, 1Н), 7,41 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,96 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1Н), 8,03-8,14 (м, 2Н), 8,32 (с, 1Н), 9,03 (д, J=4,70 Гц, 1Н), 10,95 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=518,1, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 600. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-(2-метоксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



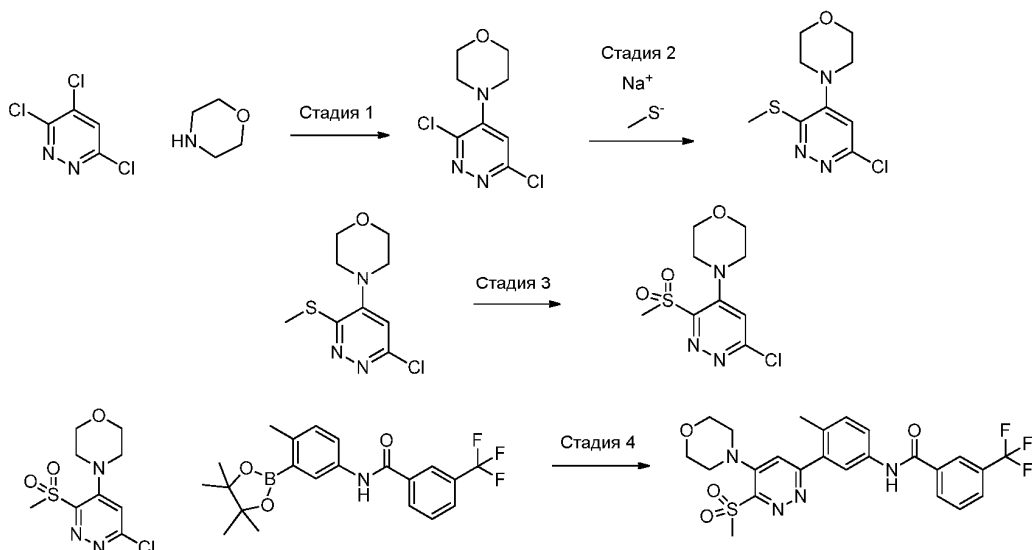
¹Н ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,66 (с, 3Н), 1,71 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 3,32 (с, 3Н), 3,70-3,82 (м, 10Н), 4,52 (дд, J=5,09, 3,52 Гц, 2Н), 7,31 (ушир.с, 1Н), 7,42 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,75-7,84 (м, 2Н), 7,93 (д, J=1,57 Гц, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 8,75 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 10,72 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=510,1, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 601. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-(2-метоксиэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



Получали, следуя аналогичной процедуре, как LXН202. ¹Н ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6Н), 2,26 (с, 3Н), 3,32 (с, 3Н), 3,68-3,84 (м, 10Н), 4,53 (дд, J=5,28, 3,33 Гц, 2Н), 7,29 (ушир.с, 1Н), 7,43 (д, J=8,22 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1Н), 7,84 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 8,81 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 10,71 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,3, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 602. N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпирдазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3M), добавляли морфолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпирдазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=234/236, комнатная температура=0,57 мин.

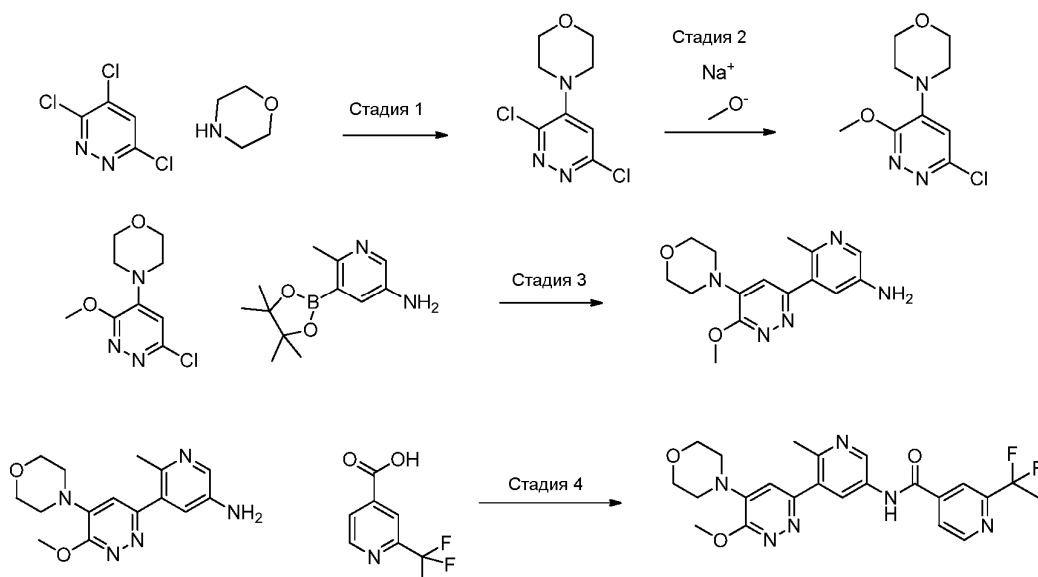
Стадия 2. В колбу, содержащую 4-(3,6-дихлорпирдазин-4-ил)морфолин (1,0 экв.) в ДМФ (0,14M), добавляли натрий тиометоксид (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и сырое вещество суспендировали в большом объеме воды. Твердые продукты, которые удаляли фильтрацией, растворяли в DCM. Небольшой по объему водный слой удаляли и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой 4-(6-хлор-3-(метилтио)пирдазин-4-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным.

Стадия 3. Раствор оксона (2,2 экв.) в воде (0,043M) добавляли к раствору 4-(6-хлор-3-(метилтио)пирдазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в THF (0,043M) при 0°C и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя от 0 до 60% EtOAc в гептане. Целевой 4-(6-хлор-3-(метилсульфонил)пирдазин-4-ил)морфолин получали с выходом 63%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=278, комнатная температура=0,48 мин.

Стадия 4. К раствору 4-(6-хлор-3-(метилсульфонил)пирдазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) в DME (0,11M) добавляли Na_2CO_3 (2M, 3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували азотом. Реакционную пробирку нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разделяли в $H_2O/EtOAc$. Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопирдазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 24%.

^1H ЯМР (400 МГц, $<dmsd>$) δ м.д. 2,22-2,37 (м, 3H), 3,68-3,79 (м, 7H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,73-7,83 (м, 2H), 7,90 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 10,43-10,66 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=521, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 603. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(5-(6-метокси-5-морфолинопирдазин-3-ил)-6-метилпирдин-3-ил)изоникотинамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпиридазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3M), добавляли морфолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=234/236, комнатная температура=0,57 мин.

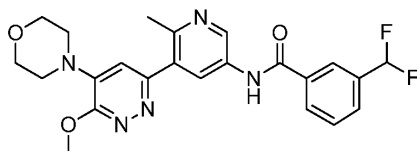
Стадия 2. Метоксид натрия (2,0 экв.) порциями добавляли в колбу, содержащую 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолин (1,0 экв.) в MeOH (0,43M), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и сырое вещество разделяли в смеси насыщенный солевой раствор/EtOAc. Органическую фазу выделяли и водный слой еще раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали досуха и остаток растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя от 0 до 60% EtOAc в гептане. Целевой 4-(6-хлор-3-метоксипиридазин-4-ил)морфолин получали с выходом 71%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=230, комнатная температура=0,44 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-3-метоксипиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) в DME (0,08M) добавляли Na₂CO₃ (2M, 3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували азотом. Реакционную пробирку закрывали крышкой и нагревали на бане в течение 4 ч при 120°C. Сырое вещество разделяли в H₂O/EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя DCM до 5% MeOH в DCM с получением 5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин с выходом 54%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=317, комнатная температура=0,38 мин.

Стадия 4. К раствору 5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.), 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты (1,0 экв.) и NATU (1,0 экв.) в DMF (0,07M) добавляли DIEA (3,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и осадок фильтровали. Твердый продукт очищали ВЭЖХ с получением 2-(1,1-дифторэтил)-N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил) изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 30%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,04 (т, J=19,17 Гц, 3H), 3,74 (с, 8H), 4,08 (с, 3H), 7,38 (с, 1H), 8,04 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,83-9,01 (м, 2H), 10,91-11,13 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=471, комнатная температура=0,59 мин.

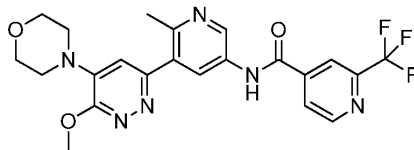
Пример 604. 3-(Диформетил)-N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 4,07 (с, 12H), 6,97-7,31 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,15 (с, 2H), 7,29 (с,

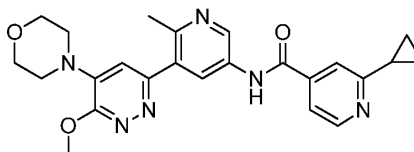
1H), 7,35 (с, 1H), 7,67-7,75 (м, 1H), 7,82 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,09-8,21 (м, 2H), 8,37 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,80 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=456, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 605. N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



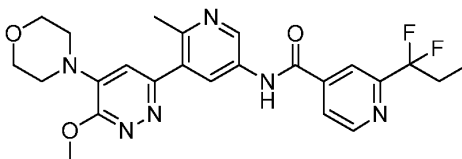
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,69 (ушир.с, 7H), 4,03 (с, 3H), 7,31 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,97 (д, J=4,70 Гц, 1H), 11,01 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=475, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 606. 2-Циклопропил-N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



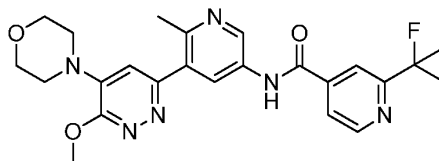
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 0,87-1,05 (м, 5H), 2,11-2,27 (м, 1H), 3,66-3,86 (м, 8H), 3,98-4,14 (м, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,58 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,88 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=447, комнатная температура=0,45 мин.

Пример 607. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



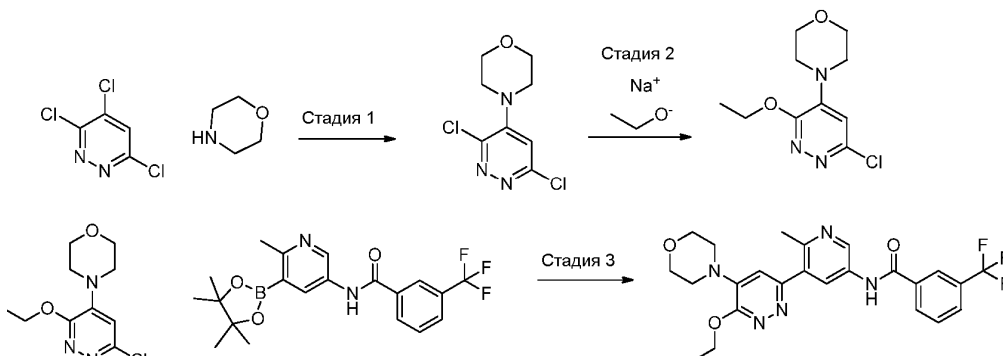
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 0,93 (т, J=7,43 Гц, 2H), 2,26-2,43 (м, 2H), 3,74 (с, 7H), 3,65-3,82 (м, 1H), 3,87-4,36 (м, 8H), 7,38 (с, 1H), 8,03 (д, J=4,30 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,83-9,02 (м, 1H), 11,03 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 608. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,56-1,83 (м, 6H), 3,62-3,78 (м, 4H), 3,99-4,15 (м, 3H), 6,97-7,11 (м, 1H), 7,83 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,78 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 609. N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпиридазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3M), добавляли мор-

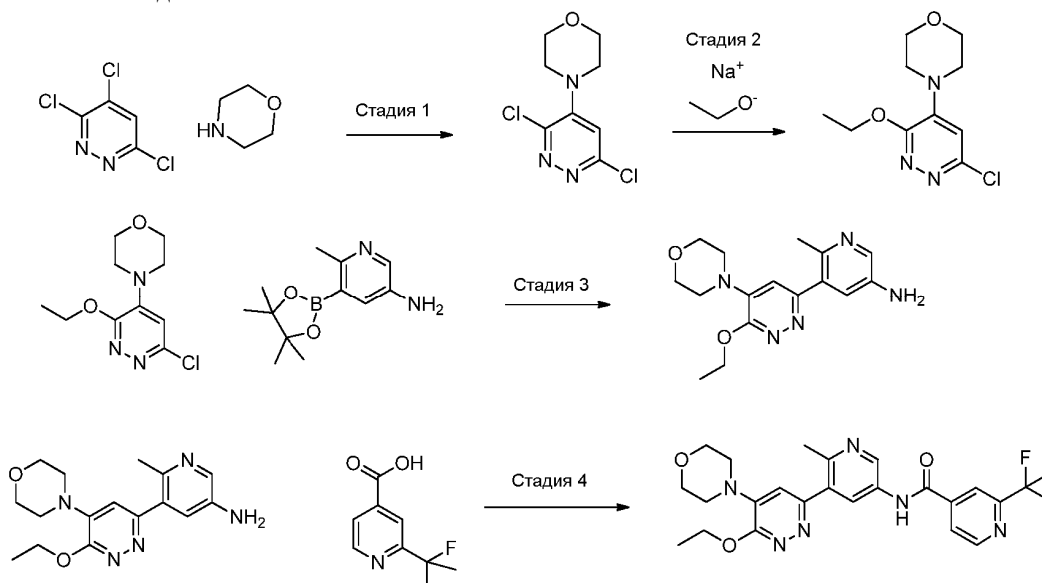
фолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=234/236, комнатная температура=0,57 мин.

Стадия 2. В колбу, содержащую 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолин (1,0 экв.) в EtOH (0,23M), добавляли этюксид натрия 21% в этаноле (1,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и сырое вещество разделяли в смеси насыщенный солевой раствор/EtOAc. Органическую фазу концентрировали досуха и остаток растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя от 0 до 40% EtOAc в гептане. Целевой 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)морфолин получали с выходом 48%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=246, комнатная температура=0,36 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и 2M раствора Na₂CO₃ (3,0 экв.) в DME (0,07M) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1) и систему продували азотом. Сосуд герметизировали и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, и водный слой снова дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 33%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,43 (т, J=7,04 Гц, 3H), 3,74 (ушир.с, 8H), 4,50 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,81 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,80-9,07 (м, 1H), 10,71-10,95 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 610. N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпиридазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3M), добавляли морфолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=234/236, комнатная температура=0,57 мин.

Стадия 2. В колбу, содержащую 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолин (1,0 экв.) в EtOH (0,23M), добавляли этюксид натрия 21% в этаноле (1,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и сырое вещество разделяли в смеси насыщенный солевой раствор/EtOAc. Органическую фазу концентрировали досуха и остаток растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя от 0 до 40% EtOAc в гептане. Целевой 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-

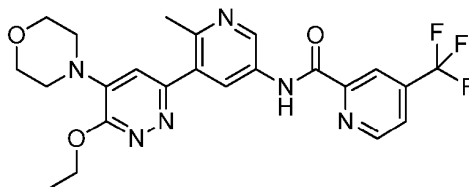
ил)морфолин получали с выходом 48%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=246, комнатная температура=0,36 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) в DME (0,08M) добавляли Na_2CO_3 (2M, 3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували азотом. Реакционную пробирку закрывали крышкой и нагревали на бане в течение 4 ч при 120°C. Сырое вещество разделяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя DCM до 5% MeOH в DCM с получением 5-(6-этокси-5-морфолино-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин с выходом 54%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=317, комнатная температура=0,38 мин.

Стадия 4. К раствору 5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.), 2-(2-фторпропан-2-ил) изоникотиновой кислоты (1,0 экв.) и HATU (1,0 экв.) в ДМФ (0,07M) добавляли DIEA (3,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и осадок фильтровали. Твердый продукт очищали ВЭЖХ с получением N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 50%.

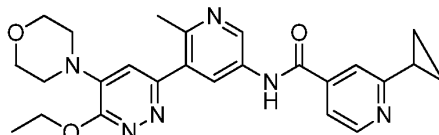
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,36-1,52 (м, 3H), 1,60-1,82 (м, 7H), 4,50 (кв., J=6,91 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,78 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,96 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,97 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=481, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 611. N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид



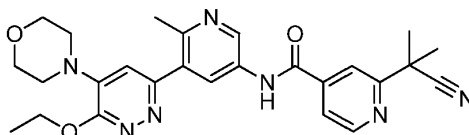
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,28-1,54 (м, 3H), 3,76 (ушир.с, 9H), 4,50 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,27-7,49 (м, 1H), 8,13 (д, J=4,30 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,50 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,95-9,20 (м, 2H), 11,29 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=489, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 612. 2-Циклопропил-N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



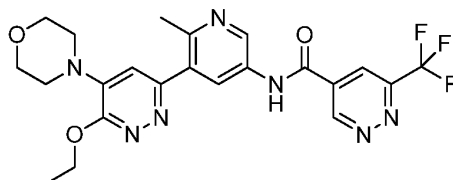
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 0,88-1,11 (м, 5H), 1,29-1,53 (м, 4H), 2,05-2,08 (м, 1H), 2,15-2,28 (м, 1H), 2,71 (с, 1H), 2,87 (с, 1H), 3,64-3,81 (м, 9H), 4,37-4,63 (м, 2H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,58 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,34 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,60 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,82-9,03 (м, 1H), 10,73-10,91 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=461, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 613. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



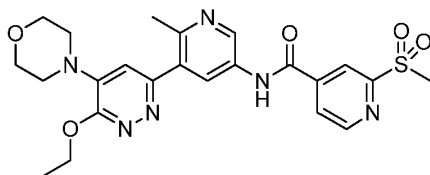
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,43 (т, J=6,85 Гц, 3H), 1,71-1,84 (м, 7H), 4,50 (кв., J=6,91 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,88 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,32 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,77-8,88 (м, 1H), 8,93 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,95 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 614. N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



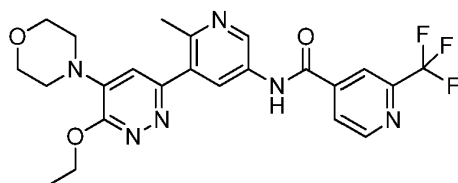
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,43 (т, $J=6,85$ Гц, 3H), 4,50 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,92 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 11,24 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=490$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 615. N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



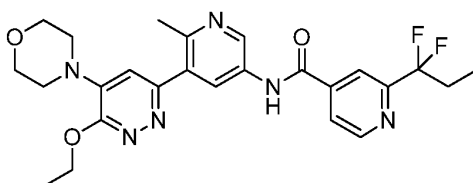
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,38 (т, $J=6,85$ Гц, 3H), 2,01 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 4,45 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,30 (ушир.с, 1H), 8,18 (дд, $J=4,70, 1,56$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,90 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,98 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,96-11,22 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=499$, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 616. N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



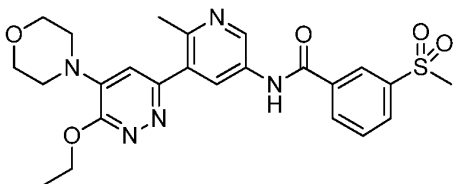
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 4H), 3,43-3,83 (м, 16H), 4,51 (кв., $J=7,04$ Гц, 3H), 7,28 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,92 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 11,02 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=489$, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 617. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



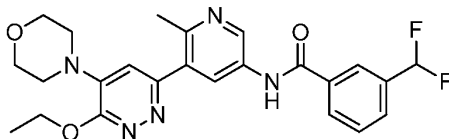
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,85-0,98 (м, 3H), 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,25-2,41 (м, 2H), 3,75 (с, 7H), 4,50 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 8,03 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,34 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,87-9,00 (м, 2H), 11,02 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=499$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 618. N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(метилсульфонил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,36-1,50 (м, 3H), 2,52 (с, 1H), 3,19-3,34 (м, 4H), 4,37-4,59 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,85 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,96 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,93 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=498$, комнатная температура=0,56 мин.

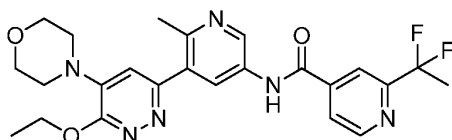
Пример 619. 3-(Дифторметил)-N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,36 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,01 (с, 1H), 3,68 (ушир.с, 4H), 4,49 (кв., $J=6,91$ Гц, 2H), 6,92-7,26 (м, 2H), 7,54-7,83 (м, 2H), 8,01-8,21 (м, 3H), 8,83 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,43-10,68 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=460$, комнатная температура=0,68 мин.

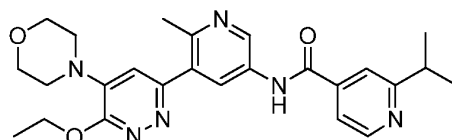
Пример 620. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид

ил)изоникотинамид



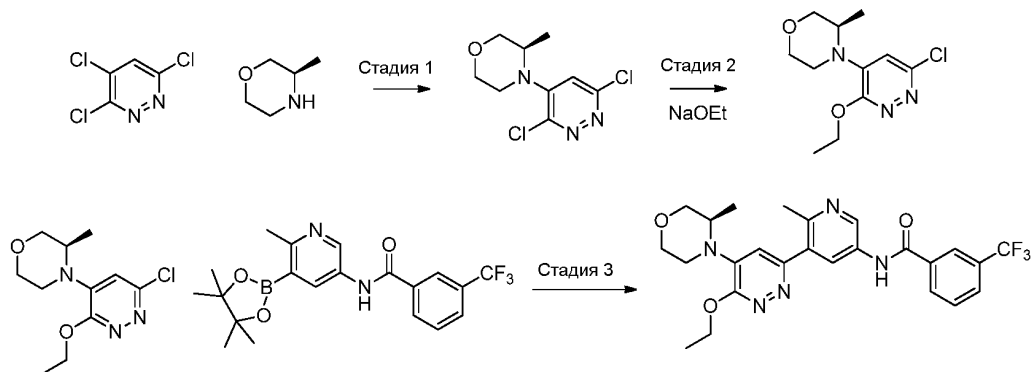
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,41 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,96-2,12 (м, 4H), 3,65-3,79 (м, 4H), 4,54 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,89-7,17 (м, 1H), 8,04 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,15-8,25 (м, 2H), 8,75-8,99 (м, 2H), 10,72-10,94 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=485$, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 621. N-(5-(6-Этокс-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-изопропилизоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,17-1,32 (м, 9H), 1,35-1,46 (м, 3H), 2,05 (с, 1H), 3,01-3,18 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 4H), 4,54 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,68 (д, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,18 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,65-8,74 (м, 1H), 8,88 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,65 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=463$, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 622. Синтез (R)-N-(5-(6-этокс-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида



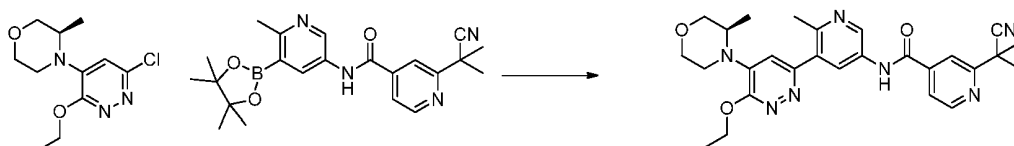
Стадия 1. Смесь 3,4,6-трихлорпиридазина (1,0 экв.), (R)-3-метилморфолина (1,0 экв.) и основания Хунига (1,1 экв.) в NMP (2,73M) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. К реакционной смеси добавляли воду. Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили воздухом с получением (R)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина в виде белого твердого вещества с выходом 66%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=247,9 (MH^+), комнатная температура=0,63 мин.

Стадия 2. Смесь (R)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.) и 21 мас.%, этоксида натрия в этаноле (2,0 экв.) в 1,5:1 этаноле и воде перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (R)-4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-3-метилморфолин в виде соли TFA с выходом 41%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=258,0 (MH^+), комнатная температура=0,59 мин.

Стадия 3. Смесь (R)-4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.), N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил) бензамида (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2M, 3 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 экв.) в DME (0,203M) нагревали при 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (R)-N-(5-(6-этокс-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил) бензамид в виде соли TFA с выходом 20%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,30 (д, $J=6,26$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 2H), 2,05 (с, 2H), 3,52-3,62 (м, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,91 (д, $J=9,78$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=7,04$, 1,96 Гц, 4H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,76-7,86 (м, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,23-8,38 (м, 3H), 8,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=502,2$, комнатная температура=0,84 мин.

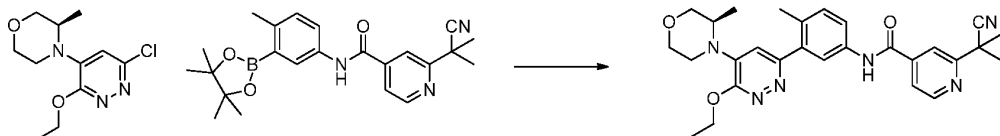
Пример 623. Синтез (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(5-(6-этокс-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамида



Смесь (R)-4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.), 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2М, 3 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 экв.) в DME (0,203М) нагревали при 120°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(5-(6-этокси-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид в виде соли TFA с выходом 20%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,30 (д, $J=5,87$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 2H), 1,75 (с, 5H), 2,05 (с, 2H), 3,54-3,63 (м, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,91 (д, $J=9,78$ Гц, 1H), 4,49 (дд, $J=7,04, 1,96$ Гц, 4H), 7,25-7,40 (м, 1H), 7,88 (дд, $J=5,09, 1,17$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,72-9,04 (м, 2H), 10,86-11,02 (м, 1H) ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=502,4, комнатная температура=0,66 мин.

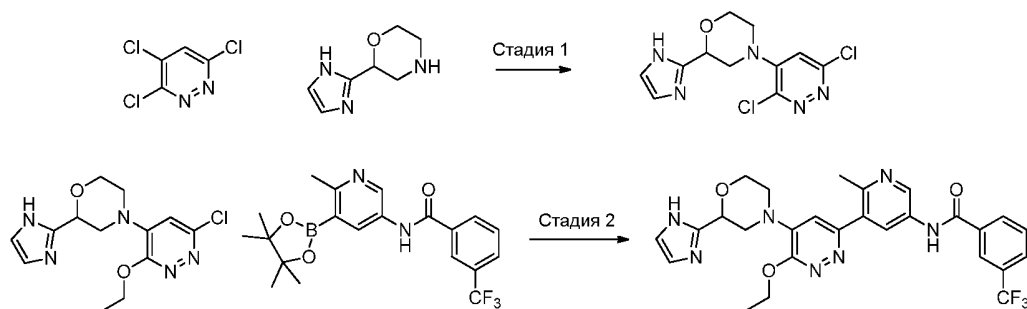
Пример 624. Синтез (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этокси-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида



Смесь (R)-4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.), 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2М, 3 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 экв.) в DME (0,058М) нагревали при 120°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-этокси-5-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид в виде соли TFA с выходом 13%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,31 (ушир.с, 3H), 1,43 (т, $J=6,85$ Гц, 4H), 1,75 (с, 8H), 2,05 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 3,50-3,63 (м, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,83-4,02 (м, 1H), 4,38-4,56 (м, 2H), 7,42 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,76-7,92 (м, 3H), 7,99 (с, 1H), 8,81 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,55-10,83 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=501,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 625. Синтез N-(5-(5-(2-(1H-имидазол-2-ил)морфолино)-6-этоксипиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида



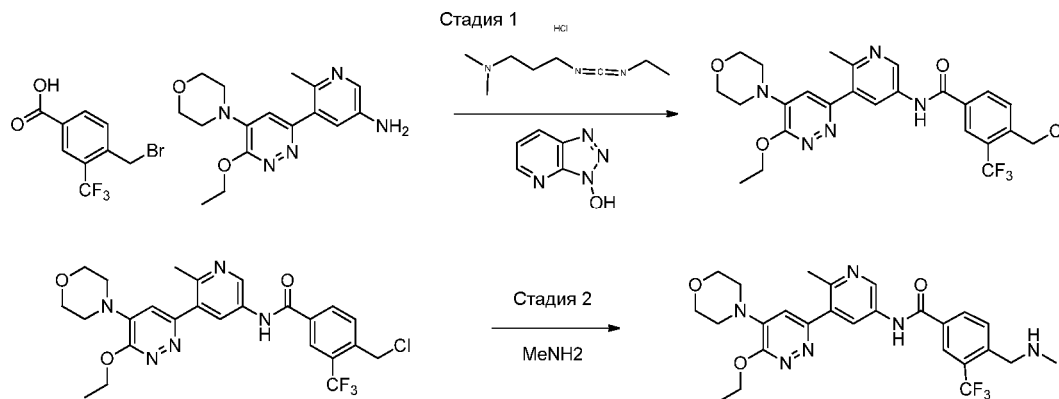
Стадия 1. Смесь 3,4,6-трихлорпиридазина (1,0 экв.), 2-(1H-имидазол-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и основания Хунига (3,0 экв.) в NMP (0,182М) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли несколько капель воды, что давало раствор, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-(1H-имидазол-2-ил)морфолин в виде соли TFA с выходом 50%. LC/масс-спектрометрия (масса/заряд)=299, 9 (MH^+), комнатная температура=0,37 мин.

Стадия 2. Смесь 4-(6-хлор-3-этоксипиридазин-4-ил)-2-(1H-имидазол-2-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2М, 3 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 экв.) в DME (0,203М) нагревали при 120°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации

чистых фракций выделяли N-(5-(5-(2-(1H-имидазол-2-ил)морфолино)-6-этоксипиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 9,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,16 (т, $J=7,24$ Гц, 16H), 1,43 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,97 (с, 9H), 2,76 (с, 1H), 3,12-3,48 (м, 4H), 4,01 (кв., $J=7,04$ Гц, 10 H) 4,56 (дд, $J=7,04$, 3,52 Гц, 2H), 5,13 (дд, $J=9,98$, 2,54 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,75-7,87 (м, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,22-8,34 (м, 3H), 8,90 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,80 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=554,2$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 626. Синтез N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамида



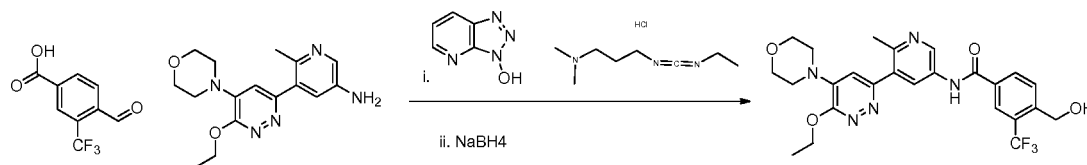
Стадия 1. 5-(6-Этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.), гидрохлорид N1-((этилимино)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,0 экв.) и 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,0 экв.) растворяли в ДМФ (0,106М) при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС.

Приблизительно через 1 ч реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(хлорметил)-N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 62%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=536,1$, комнатная температура=0,80 мин.

Стадия 2. 4-(Хлорметил)-N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) растворяли в 2М аммиаке в метаноле (0,08М). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 24%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,34-1,50 (м, 7H), 2,29 (с, 7H), 3,62-3,78 (м, 9H), 3,86 (с, 4H), 4,46-4,62 (м, 5H), 7,04 (с, 2H), 7,87-8,01 (м, 2H), 8,16-8,33 (м, 6H), 8,85-8,92 (м, 2H), 10,44-10,97 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=531,2$, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 627. Синтез N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)бензамида

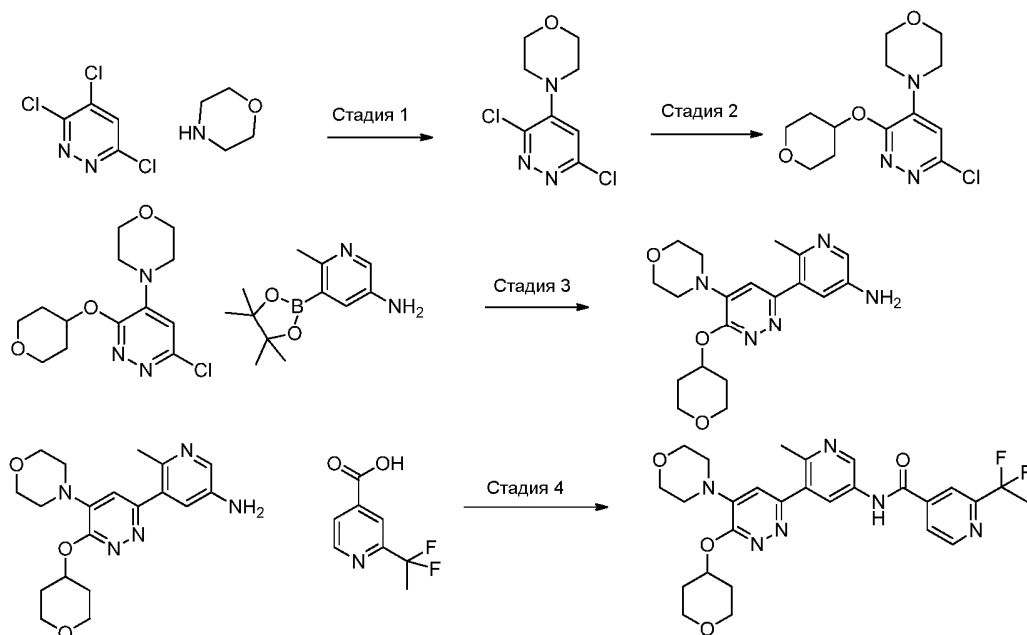


5-(6-Этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.), гидрохлорид N1-((этилимино)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,0 экв.) и 4-формил-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,0 экв.) растворяли в ДМФ (0,02М) при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. Приблизительно через 1 ч реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-формил-3-(трифторметил)бензамида. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=516,2$, комнатная температура=0,72 мин. Продукт затем растворяли в MeOH и обрабатывали избыточным количеством боргидрида натрия при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, когда барботирование прекращалось, с получением N-(5-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 13% за две стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 1,43 (с, 3H), 2,05 (с, 8H), 3,74 (ушир.с, 9H), 4,44-4,59 (м, 2H), 4,69-4,81 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,23-8,40 (м, 3H), 8,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,63-10,94 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=518,1$, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 628. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)

пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 3,4,6-трихлорпиридазин (1,0 экв.) в EtOH (1,3M), добавляли морфолин (2,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Появлялся осадок, который удаляли фильтрацией. Твердый продукт восстанавливали суспендированием в воде и перемешивали в течение нескольких минут для удаления соли. После фильтрации твердый продукт сушили в вакууме с получением 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина с выходом 86%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=234/236, комнатная температура=0,57 мин.

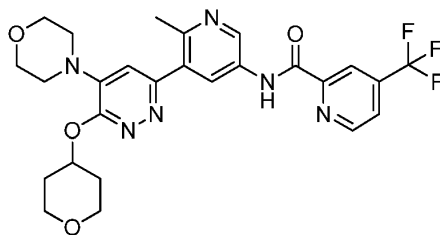
Стадия 2. К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1,7 экв.) и 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в THF (0,3M) при 0°C добавляли NaH (2,0 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Сырое вещество растворяли в DCM и абсорбировали на силикагель. Твердый продукт загружали в картридж и очищали на колонке с силикагелем, используя от 0 до 40% EtOAc в гептане. Целевой 4-(6-хлор-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-4-ил)морфолин получали с выходом 75%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=300, комнатная температура=0,54 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлор-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) в DME (0,11M) добавляли Na₂CO₃ (2M, 3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,05 экв.), и систему снова однократно продували азотом. Реакционную смесь нагревали на бане в течение 4 ч при 120°C. Сырое вещество разделяли в H₂O/EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя DCM до 5% MeOH в DCM с получением 6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-амин с выходом 40%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=372, комнатная температура=0,37 мин.

Стадия 4. К раствору 6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.), 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты (1,0 экв.) и HATU (1,0 экв.) в ДМФ (0,05M) добавляли DIEA (3,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 2-(1,1-дифторэтил)-N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 39%.

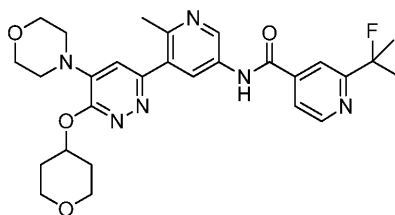
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,70-1,86 (м, 2H), 2,04 (т, J=19,17 Гц, 5H), 5,40 (ушир.с, 1H), 7,32 (ушир.с, 1H), 8,04 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,33 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,79-8,97 (м, 2H), 10,90-11,07 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=541, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 629. N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид



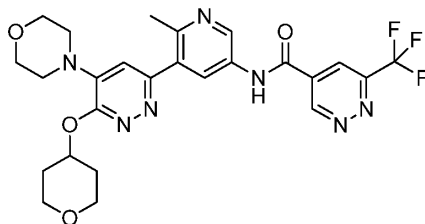
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,75 (дтд, $J=12,57$, 8,29, 8,29, 3,72 Гц, 2Н), 1,98-2,12 (м, 2Н), 3,68-3,82 (м, 8Н), 5,37 (дт, $J=7,53$, 3,86 Гц, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 8,07 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,92-9,12 (м, 2Н), 11,06-11,31 (м, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=545$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 630. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



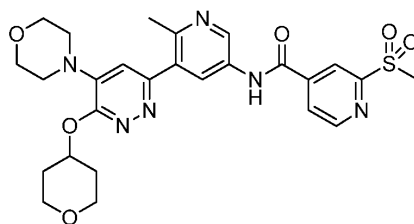
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,70-1,89 (м, 9Н), 1,97-2,18 (м, 2Н), 5,41 (ушир.с, 1Н), 7,17-7,41 (м, 1Н), 8,17-8,38 (м, 2Н), 8,90 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 9,65 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 11,11 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=537$, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 631. N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксаимид



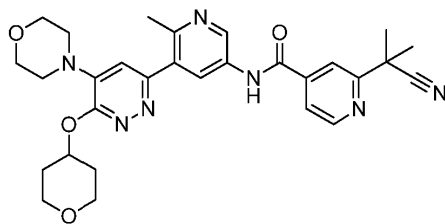
^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,71-1,88 (м, 2Н), 2,01-2,18 (м, 2Н), 3,60 (ддд, $J=11,44$, 8,12, 3,13 Гц, 3Н), 3,55-3,64 (м, 1Н), 5,41 (дт, $J=7,53$, 3,86 Гц, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 8,35 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,71 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 8,93 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 9,94 (д, $J=1,57$ Гц, 1Н), 11,14-11,39 (м, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=546$, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 632. N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



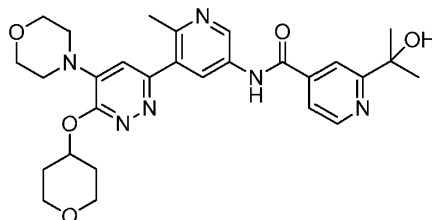
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,67-1,83 (м, 2Н), 1,98-2,12 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 5,29-5,42 (м, 1Н), 7,29 (ушир.с, 1Н), 8,18 (дд, $J=4,89$, 1,37 Гц, 1Н), 8,29 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,89 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 8,98 (д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 11,09 (с, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=555$, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 633. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



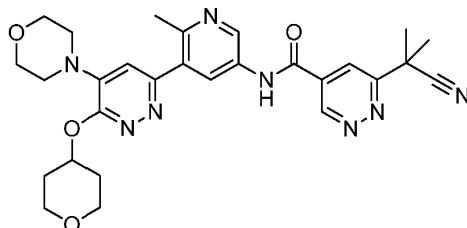
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=544, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 634. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



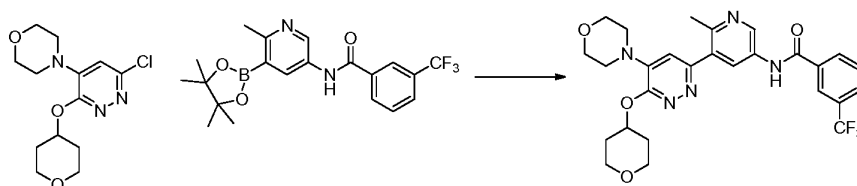
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsod>) δ м.д. 1,47 (с, 6H), 1,67-1,91 (м, 2H), 2,01-2,18 (м, 2H), 3,47-3,67 (м, 2H), 4,39 (ушир.с, 1H), 5,23-5,45 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,73 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,71 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,96 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=535, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 635. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,74-1,89 (м, 10 H) 2,06-2,17 (м, 2H), 3,60 (ддд, J=11,35, 8,22, 3,13 Гц, 7H), 3,73-3,80 (м, 5H), 3,80-3,89 (м, 2H), 5,45 (ушир.с, 1H), 7,26 (ушир.с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,33 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,67 (д, J=1,96 Гц, 1H), 11,00-11,20 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=555, комнатная температура=0,49 мин.

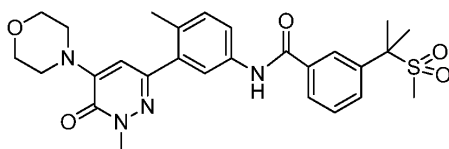
Пример 636. Синтез N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида



Смесь 4-(6-хлор-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.), N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), Na₂CO₃ (2М, 3 экв.) и PdCl₂(dppf) (0,05 экв.) в THF (0,214М) нагревали при 130°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(6-метил-5-(5-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 12%.

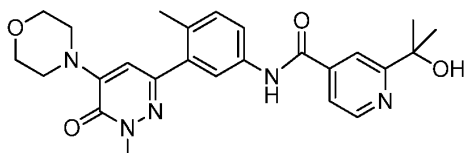
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsod>) δ м.д. 1,70-1,90 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 2H), 3,33-4,18 (м, 60H), 5,29-5,46 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,76-7,87 (м, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,23-8,42 (м, 3H), 8,94 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,87 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=544,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 637. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензамид



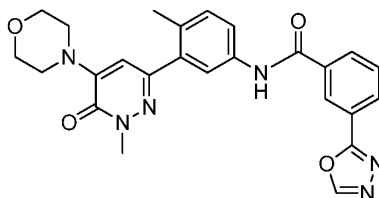
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,80 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,68-2,77 (м, 3H), 3,44-3,47 (м, 4H), 3,63-3,75 (м, 7H), 6,59 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,82 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,07-8,17 (м, 1H), 10,30 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=525,3$, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 638. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



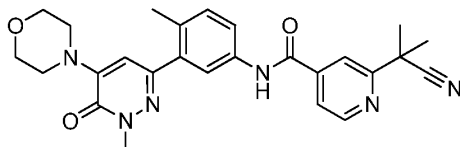
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,47 (с, 6H), 2,25-2,34 (м, 3H), 3,43-3,48 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,70 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,28 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,65-7,81 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=464,2$, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 639. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



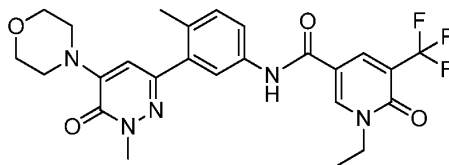
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,26-2,31 (м, 3H), 3,41-3,52 (м, 4H), 3,63-3,76 (м, 7H), 6,60 (с, 1H), 7,28 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,69-7,83 (м, 3H), 8,21 (т, $J=6,85$ Гц, 2H), 8,60 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 10,52 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=473,3$, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 640. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



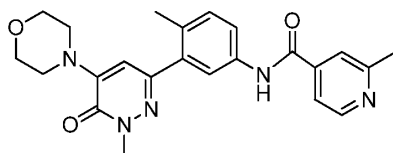
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,40-3,52 (м, 4H), 3,62-3,76 (м, 7H), 6,59 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,81-7,91 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,79 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=473,2$, комнатная температура=0,81 мин.

Пример 641. 1-Этил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



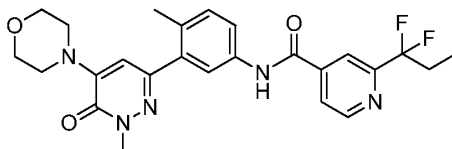
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,29 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,43-3,47 (м, 4H), 3,65-3,72 (м, 7H), 4,06 (кв., $J=7,30$ Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 8,46 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,16 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=518,1$, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 642. 2-Этил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



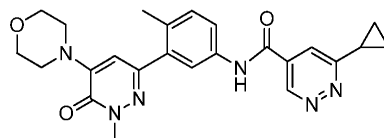
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,27 (т, $J=7,63$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,86 (д, $J=7,83$ Гц, 2H), 3,44-3,47 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,71 (м, 6H), 6,55-6,63 (м, 1H), 7,23-7,35 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,49 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=434,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 643. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



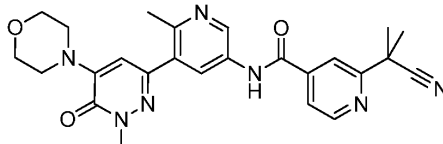
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,93 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,24-2,42 (м, 5H), 3,43-3,51 (м, 4H), 3,62-3,77 (м, 7H), 6,59 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67-7,83 (м, 2H), 8,01 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,87 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,64 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=484,1, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 644. 6-Циклопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



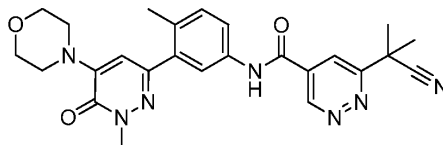
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,10-1,18 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,32-2,39 (м, 1H), 3,46 (д, $J=4,70$ Гц, 4H), 3,67 (с, 7H), 6,58 (с, 1H), 7,19-7,37 (м, 1H), 7,63-7,79 (м, 2H), 7,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,37 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,57-10,67 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=447,2, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 645. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



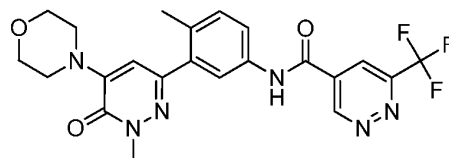
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,76 (с, 6H), 2,54 (с, 3H), 3,39-3,53 (м, 4H), 3,65-3,75 (м, 7H), 6,71 (с, 1H), 7,81-7,92 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,22 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,90 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,2, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 646. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,76-1,88 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,41-3,48 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,73 (м, 5H), 6,59 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 8,29 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 9,63 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,76 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,1, комнатная температура=0,81 мин.

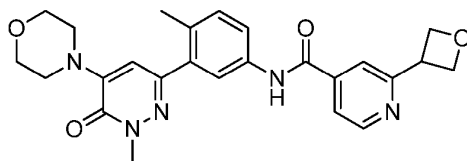
Пример 647. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 3,46 (д, $J=3,13$ Гц, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,69 (д, $J=3,52$ Гц,

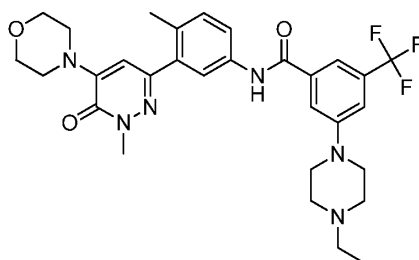
4H), 6,56-6,61 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 1H), 7,56-7,66 (м, 2H), 7,70-7,78 (м, 1H), 8,68 (д, J=1,56 Гц, 1H), 9,91 (д, J=1,57 Гц, 1H), 10,88 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=475,0, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 648. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-2-(оксетан-3-ил)изоникотинамид



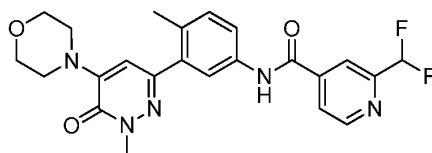
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 3,43-3,49 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,73 (м, 4H), 4,49 (кв., J=7,73 Гц, 1H), 4,82 (т, J=6,26 Гц, 2H), 4,92 (дд, J=8,41, 5,67 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 7,28 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,65-7,77 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,49 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=462,1, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 649. 3-(4-Этилпиперазин-1-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид



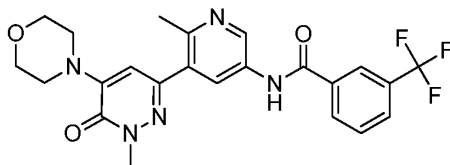
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,25 (т, J=7,43 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,11 (д, J=8,22 Гц, 4H), 3,20 (д, J=6,26 Гц, 2H), 3,42-3,48 (м, 4H), 3,60 (д, J=5,87 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,74 (м, 4H), 4,10 (д, J=8,61 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,74 (м, 3H), 10,39 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=585,2, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 650. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



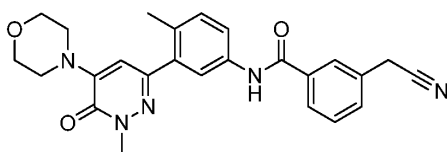
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 2,31 (м, 1H), 3,42-3,49 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,74 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,76 (м, 2H), 8,05 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,89 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,65 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=456,0, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 651. N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



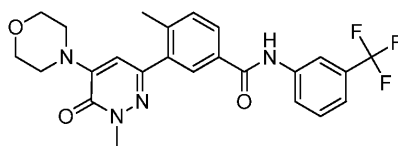
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,40-3,54 (м, 4H), 3,62-3,77 (м, 7H), 6,72 (с, 1H), 7,75-7,87 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,25-8,31 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,99 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,3, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 652. 3-(Цианометил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)бензамид



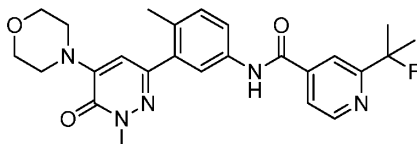
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 3,43-3,49 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,75 (м, 4H), 4,13 (с, 2H), 6,58 (с, 1H), 7,26 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,70-7,78 (м, 2H), 7,85-7,95 (м, 2H), 10,32 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=444,3, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 653. 4-Метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



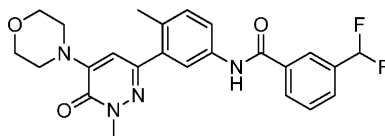
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 3,43 (ушир.с, 4H), 3,64 (м, 7H), 6,62 (с, 1H), 7,32-7,46 (м, 2H), 7,48-7,59 (м, 1H), 7,89 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,46 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=473,2, комнатная температура=0,99 мин.

Пример 654. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



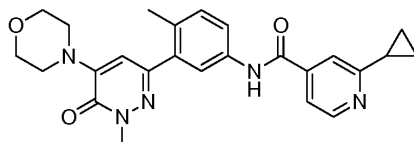
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,66 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,39-3,49 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,72 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,29 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H), 7,81 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,74 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,57 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=466,1, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 655. 3-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)бензамид



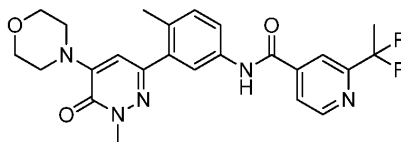
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,23-2,33 (м, 3H), 3,37-3,52 (м, 4H), 3,61-3,77 (м, 7H), 6,59 (с, 1H), 6,95-7,32 (м, 2H), 7,60-7,71 (м, 1H), 7,71-7,80 (м, 2H), 8,07-8,18 (м, 2H), 10,41 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=455,0, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 656. 2-Циклопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



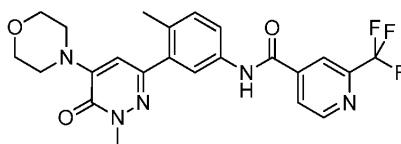
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 0,91-1,07 (м, 4H), 2,20 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 3,36-3,51 (м, 4H), 3,68-3,73 (м, 7H), 6,58 (с, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,47-7,55 (м, 1H), 7,59 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,68-7,79 (м, 2H), 8,57 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,46 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=466,0, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 657. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



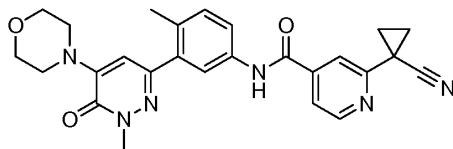
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,03 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,40-3,48 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,72 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,70-7,78 (м, 2H), 8,02 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,86 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,65 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=470,1, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 658. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



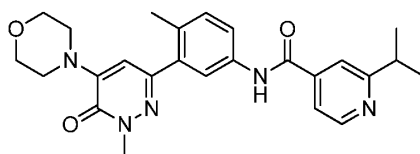
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 3,43-3,52 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,76 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69-7,79 (м, 2H), 8,18 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,98 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,69 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=474,2, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 659. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



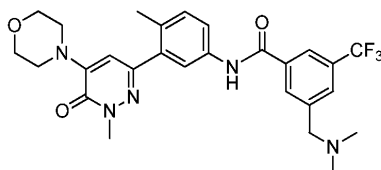
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,69-1,77 (м, 2H), 1,84-1,90 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 3,38-3,50 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,72 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 7,29 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,67-7,76 (м, 2H), 7,78 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,58 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=471,1, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 660. 2-Изопропил-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



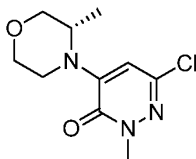
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{<D}_2\text{O>}$) δ м.д. 1,24-1,38 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 3,23-3,32 (м, 4H), 3,33 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,72-3,80 (м, 4H), 6,67 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39-7,49 (м, 2H), 8,07 (дд, $J=6,06$, 1,37 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,66 (д, $J=6,26$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=448,1, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 661. 3-((Диметиламино)метил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 2,77 (д, $J=3,13$ Гц, 6H), 3,43-3,47 (м, 4H), 3,64-3,76 (м, 7H), 4,46 (д, $J=3,91$ Гц, 2H), 6,59 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=530,3, комнатная температура=0,69 мин.

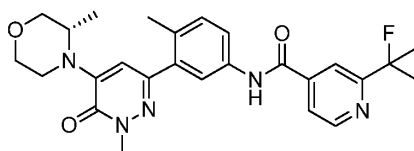
(S)-6-хлор-2-метил-4-(3-метилморфолино)пиридазин-3(2H)-он



Смесь 4-бром-6-хлор-2-метилпиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.), (S)-3-метилморфолина (1 экв.) и карбоната калия (6 экв.) в NMP (0,15M) нагревали на масляной бане при 115°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой.

Органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После концентрирования полученный (S)-6-хлор-2-метил-4-(3-метилморфолино)пиридазин-3(2H)-он использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=244,0, комнатная температура=0,63 мин.

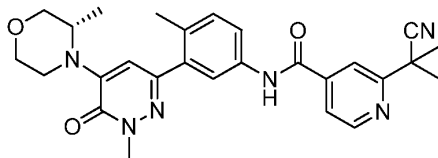
Пример 662. (S)-2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-(3-метилморфолино)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,09 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,69-1,76 (м, 3H), 2,28 (с, 3H),

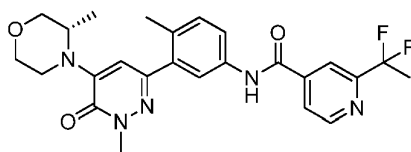
3,22 (д, J=3,13 Гц, 1H), 3,44-3,72 (м, 9H), 6,51 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,67-7,78 (м, 2H), 7,81 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,73 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,2, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 663. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-(3-метилморфолино)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



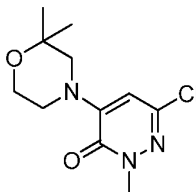
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,09 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,47-3,63 (м, 4H), 3,66 (м, 3H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,85 (д, J=10,56 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,2, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 664. (S)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-(3-метилморфолино)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



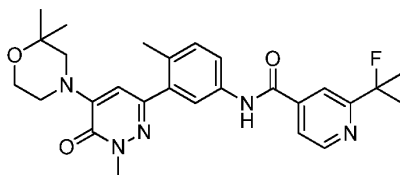
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,22 (д, J=6,65 Гц, 3H), 2,16 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,37-2,44 (м, 3H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,64-3,86 (м, 8H), 3,98 (д, J=12,13 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 7,36-7,48 (м, 1H), 7,79-7,94 (м, 2H), 8,15 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,99 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,77 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,87 мин.

6-Хлор-4-(2,2-диметилморфолино)-2-метилпиридазин-3(2H)-он



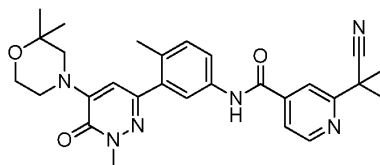
6-Хлор-4-(2,2-диметилморфолино)-2-метилпиридазин-3(2H)-он синтезировали, используя тот же способ, как (S)-6-хлор-2-метил-4-(3-метилморфолино)пиридазин-3(2H)-он. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=258,0, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 665. N-(3-(5-(2,2-диметилморфолино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



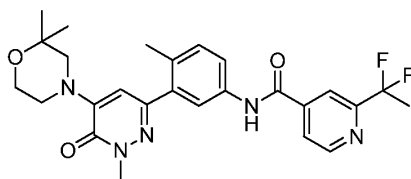
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,18 (с, 6H), 1,66 (с, 3H), 1,69-1,76 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,33-3,41 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,70-3,76 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,81 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=494,3, комнатная температура=0,90 мин.

Пример 666. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(5-(2,2-диметилморфолино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



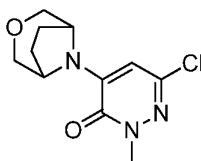
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,18 (с, 6H), 1,75 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 3,38-3,40 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,69-3,76 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,69 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,79 (д, J=4,70 Гц, 1H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,2, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 667. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(5-(2,2-диметилморфолино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



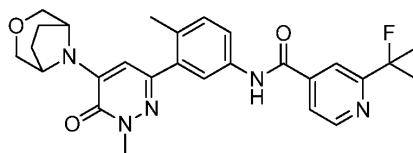
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,18 (с, 6H), 2,03 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,37-3,40 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,69-3,76 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,02 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,86 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,64 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=498,3$, комнатная температура=0,89 мин.

4-(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлор-2-метилпиридазин-3(2H)-он



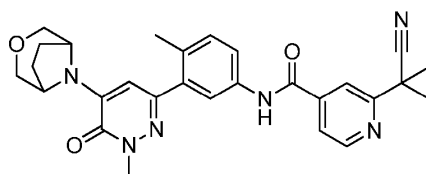
4-(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлор-2-метилпиридазин-3(2H)-он синтезировали, используя тот же способ, как (S)-6-хлор-2-метил-4-(3-метилморфолино)пиридазин-3(2H)-он. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=255,0$, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 668. N-(3-(5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



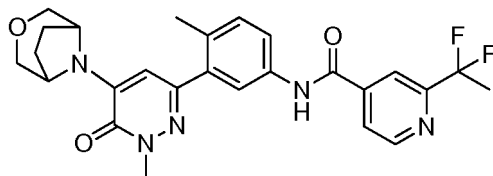
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,66 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,85-1,97 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 3,48-3,51 (м, 4H), 3,60-3,63 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 6,57 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,80 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,73 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=492,1$, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 669. N-(3-(5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



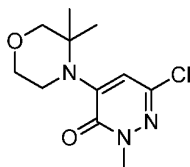
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 1,85-1,98 (м, 4H), 2,26-2,31 (м, 3H), 3,48-3,54 (м, 4H), 3,58-3,63 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 6,57 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=5,09$, 1,17 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,78 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=499,1$, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 670: N-(3-(5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



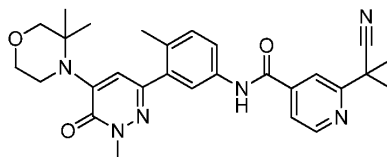
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,95-2,10 (м, 4H), 2,10-2,23 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 3,58 (д, $J=10,96$ Гц, 4H), 3,70-3,84 (м, 5H), 6,70 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,79-7,94 (м, 2H), 8,15 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 9,00 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,77 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=496,2$, комнатная температура=0,88 мин.

6-Хлор-4-(3,3-диметилморфолино)-2-метилпиридазин-3(2H)-он



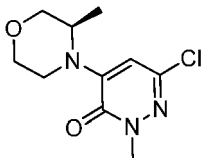
6-Хлор-4-(3,3-диметилморфолино)-2-метилпиридазин-3(2H)-он синтезировали, используя тот же способ, как (S)-6-хлор-2-метил-4-(3-метилморфолино)пиридазин-3(2H)-он. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=258,0, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 671. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(5-(3,3-диметилморфолино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



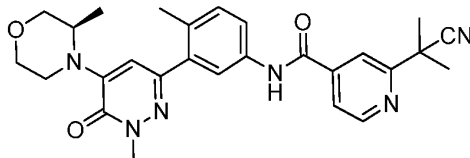
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,39 (с, 6H), 1,88 (с, 6H), 2,44 (с, 3H), 3,49 (ушир.с, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,84 (т, J=4,50 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,44 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,82-7,90 (м, 2H), 7,98 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,92 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,71 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,2, комнатная температура=0,88 мин.

Синтез (R)-6-хлор-2-метил-4-(3-метилморфолино)пиридазин-3(2H)-она



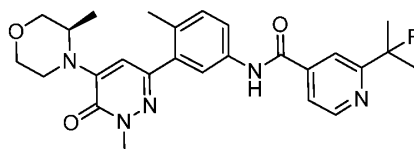
К раствору 4-бром-6-хлор-2-метилпиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.) в ДМФ (0,2М) добавляли основание Хунига (1,0 экв.) и (R)-3-метилморфолин (1,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 5 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=244,0, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 672. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-(3-метилморфолино)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



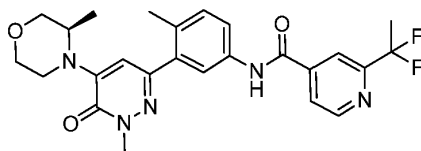
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,21 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,81 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 3,34-3,55 (м, 2H), 3,63-3,76 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,87 (дд, J=11,35, 2,74 Гц, 1H), 3,94 (д, J=10,56 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,76 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,2, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 673. (R)-2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-(3-метилморфолино)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



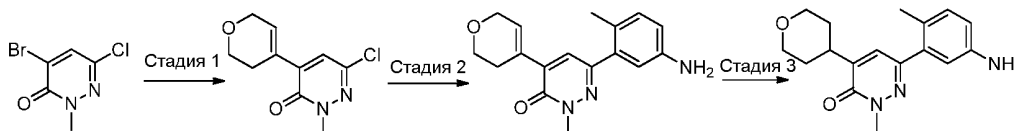
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,21 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,65-1,79 (м, 6H), 2,35 (с, 3H), 3,36-3,50 (м, 1H), 3,64-3,76 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,87 (дд, J=11,54, 2,93 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,69 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,73-7,85 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,09 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,2, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 674. (R)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-(3-метилморфолино)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,21 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 2,03 (т, $J=18,59$ Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,40 (дд, $J=11,74$, 3,52 Гц, 1H), 3,47 (ушир.с, 1H), 3,62-3,76 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,87 (дд, $J=11,35$, 3,13 Гц, 1H), 3,94 (д, $J=10,96$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,77 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,80 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=484,2$, комнатная температура=0,88 мин.

Синтез 6-(5-амино-2-метилфенил)-2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридазин-3(2Н)-она

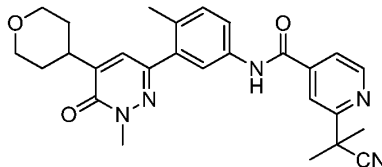


Стадия 1. К раствору 4-бром-6-хлор-2-метилпиридазин-3(2Н)-она (1,0 экв.) в DME (0,2M) добавляли 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан (1,0 экв.) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.), а затем 2M Na_2CO_3 (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин, после чего LC/масс-спектрометрия указывала на завершение. Раствор разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилпиридазин-3(2Н)-она. Сырое вещество использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=227,0$, комнатная температура=0,61 мин.

Стадия 2. К раствору 6-хлор-4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилпиридазин-3(2Н)-она (1,0 экв.) в DME (0,15M) добавляли 4-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,0 экв.) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.), а затем 2M Na_2CO_3 (3,0 экв.). Раствор нагревали до 100°C в течение 3 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением 6-(5-амино-2-метилфенил)-4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилпиридазин-3(2Н)-она в качестве целевого продукта с выходом 56%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=298,0$, комнатная температура=0,49 мин.

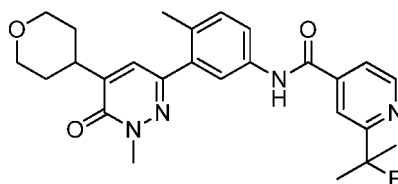
Стадия 3. К дегазированному раствору 6-(5-амино-2-метилфенил)-4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилпиридазин-3(2Н)-она (1,0 экв.) в этаноле (0,06M) добавляли Pd/C (0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере баллонного водорода. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Получали 6-(5-амино-2-метилфенил)-2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридазин-3(2Н)-он в качестве целевого продукта с выходом 78%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=300,1$, комнатная температура=0,46 мин.

Пример 675. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



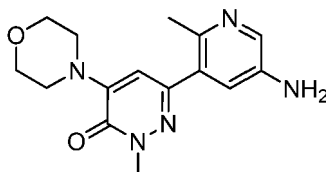
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,64-1,76 (м, 2H), 1,81 (с, 6H), 1,83-1,91 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 3,10-3,22 (м, 1H), 3,59 (тд, $J=11,74$, 1,96 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,05 (дд, $J=11,15$, 3,72 Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,76-7,83 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,76 (д, $J=4,70$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=472,2$, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 676. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



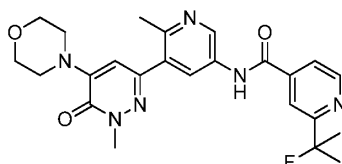
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,61-1,80 (м, 8H), 1,87 (д, $J=11,74$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 3,08-3,23 (м, 1H), 3,53-3,65 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,05 (дд, $J=11,35$, 3,91 Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,70 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=465,2$, комнатная температура=0,85 мин.

Синтез 6-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-она



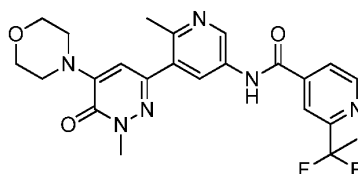
К раствору 6-хлор-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-она (1,0 экв.) в DME (0,26M) добавляли 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,5 экв.) и $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ (7,0 экв.). Раствор нагревали до 120°C в течение 2 ч, после чего LC/масс-спектрометрия указывала на завершение реакции. Разбавляли этилацетатом и водой, водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом еще два раза. Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Остаток дополнительно очищали посредством хроматографии на испарительной колонке, элюируя 100% гептаном до 50% этилацетата и гептаном до 80% этилацетата и гептана. Чистые фракции концентрировали с выходом 6-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-2-метил-4-морфолинопиридазин-3(2H)-она в виде коричневого остатка с выходом 99%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=302,0$, комнатная температура=0,38 мин.

Пример 677. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



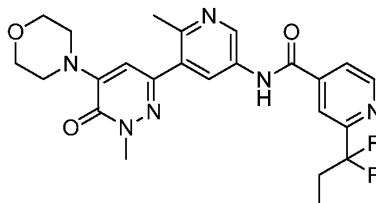
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,53-1,89 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 3,41-3,61 (м, 4H), 3,71-3,93 (м, 7H), 6,77 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,55 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,19 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=467,2$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 678. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



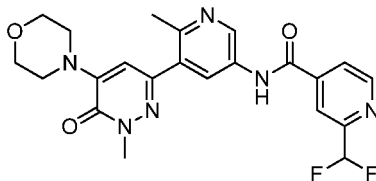
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,94 (т, $J=18,59$ Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,36-3,46 (м, 4H), 3,67-3,82 (м, 7H), 6,64 (с, 1H), 7,90 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,68-8,78 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=471,2$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 679. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



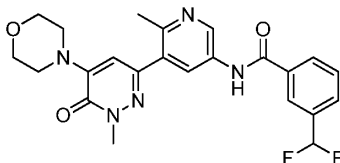
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,01 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,22-2,53 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 3,44-3,61 (м, 4H), 3,76-3,98 (м, 7H), 6,76 (с, 1H), 8,01 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,53 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=485,2$, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 680. 2-(Диформетил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



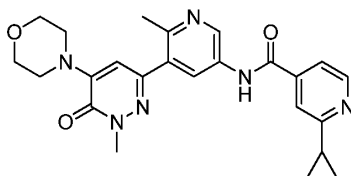
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,73 (с, 3H), 3,42-3,62 (м, 4H), 3,74-3,92 (м, 7H), 6,65-7,05 (м, 2H), 8,06 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,53 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,18 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=457,1, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 681. 3-(Дифторметил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамид



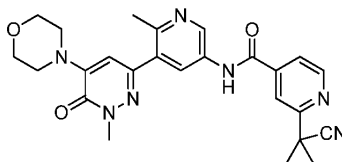
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,74 (с, 3H), 3,46-3,61 (м, 4H), 3,76-3,88 (м, 7H), 6,66-7,11 (м, 2H), 7,58-7,76 (м, 1H), 7,82 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08-8,27 (м, 2H), 8,56 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=456,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 682. 2-Циклопропил-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



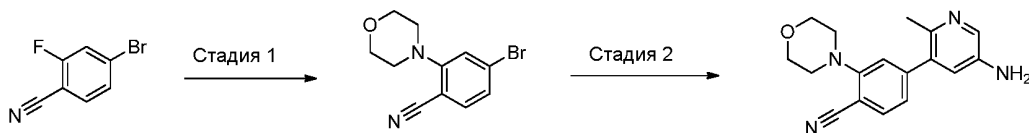
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,02-1,37 (м, 4H), 2,08-2,38 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 3,49-3,61 (м, 4H), 3,75-3,95 (м, 7H), 6,77 (с, 1H), 7,71-7,94 (м, 2H), 8,47-8,73 (м, 2H), 9,20 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=447,2, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 683. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(6-метил-5-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71-1,98 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 3,43-3,62 (м, 4H), 3,74-3,96 (м, 8H), 6,73 (с, 1H), 7,74 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,27 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=472,2, комнатная температура=0,60 мин.

Синтез 4-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-2-морфолинобензонитрила



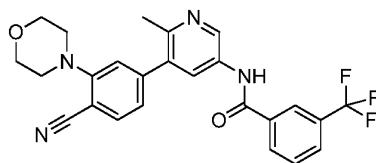
Стадия 1. 0,5М Раствор 4-бром-2-фторбензонитрила (1,00 экв.) в ацетонитриле обрабатывали морфолином (1,10 экв.) и DIEA (2,00 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли четырьмя объемами воды. Осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили воздухом с получением 4-бром-2-морфолинобензонитрила в виде твердого продукта персикового цвета с выходом 82%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=266,9/268,9, комнатная температура=0,90 мин.

Стадия 2. К 0,15М раствору 4-бром-2-морфолинобензонитрила (1,00 экв.) в DME добавляли 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,40 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 10 мин в микроволновой печи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2:1 DCM:MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат с метанолом с градиентом 0-15%) с получением 4-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-

2-морфолинобензонитрила с выходом 87,0% в виде желто-коричневого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=295,1, комнатная температура=0,52 мин.

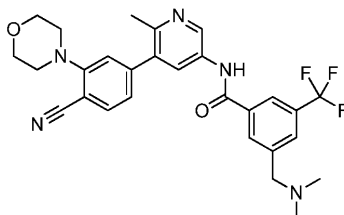
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 171, используя подходящие исходные вещества.

Пример 684. N-(5-(4-циано-3-морфолинофенил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



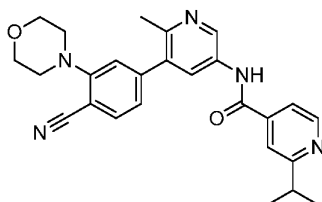
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,62 (с, 3H), 3,30 (д, J=4,60 Гц, 4H), 3,88-3,94 (м, 4H), 7,19-7,27 (м, 2H), 7,76-7,86 (м, 2H), 7,97 (д, J=7,87 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,82 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,40 Гц, 1H), 9,23 (д, J=2,40 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=467,1, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 685. N-(5-(4-циано-3-морфолинофенил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)бензамид



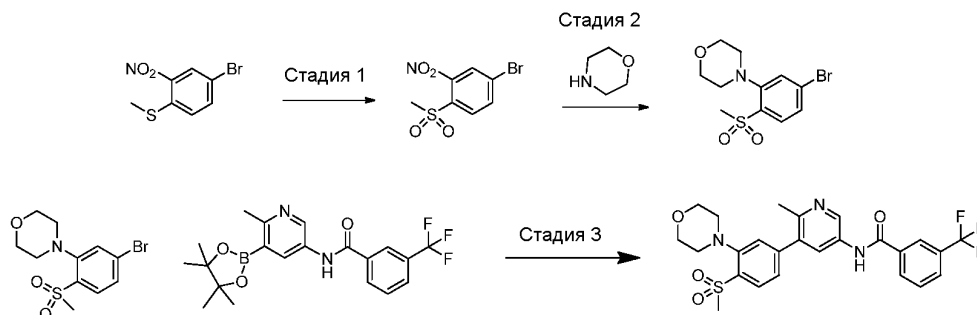
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,57 (с, 3H), 2,95 (с, 6H), 3,26-3,31 (м, 4H), 3,84-3,97 (м, 4H), 4,54 (с, 2H), 7,16-7,25 (м, 2H), 7,81 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,08 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=524,2, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 686. N-(5-(4-циано-3-морфолинофенил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-изопропилизоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,42 (д, J=6,65 Гц, 6H), 2,63 (с, 3H), 3,23-3,31 (м, 5H), 3,86-3,96 (м, 4H), 7,22 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=5,28, 1,37 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,76 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,23 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=442,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 687. N-(6-метил-5-(4-(метилсульфонил)-2-нитробензил)-3-морфолинофенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



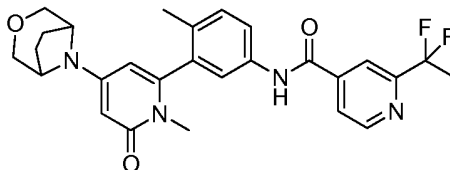
Стадия 1. Раствор (4-бром-2-нитрофенил)(метил)сульфана (1,0 экв.) и mCPBA (3,0 экв.) в DCM (0,13M) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между 1н. раствором NaOH и EtOAc. Органический слой выделяли, промывали дважды 1н. раствором NaOH, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой 4-бром-1-(метилсульфонил)-2-нитробензол использовали как есть в следующей стадии.

Стадия 2. К раствору 4-бром-1-(метилсульфонил)-2-нитробензола (1,0 экв.) в DME (объем: 15 мл) добавляли морфолин (3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырое вещество разделяли в H₂O/EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 100% EtOAc в гептане, с получением 4-(5-бром-2-(метилсульфонил)фенил)морфолина с выходом 8,7%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=321, комнатная температура=0,75 мин.

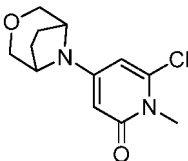
Стадия 3. К раствору 4-(5-бром-2-(метилсульфонил)фенил)морфолина (1,0 экв.), N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и 2М раствору Na₂CO₃ (3,0 экв.) в DME (0,08) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему продували азотом. Сосуд герметизировали и смесь облучали при 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли и водный слой снова дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток помещали в DMSO и очищали ВЭЖХ с получением N-(6-метил-5-(4-(метилсульфонил)-3-морфолинофенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил) бензамида в виде соли TFA с выходом 22%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=520, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 691. N-(3-(4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



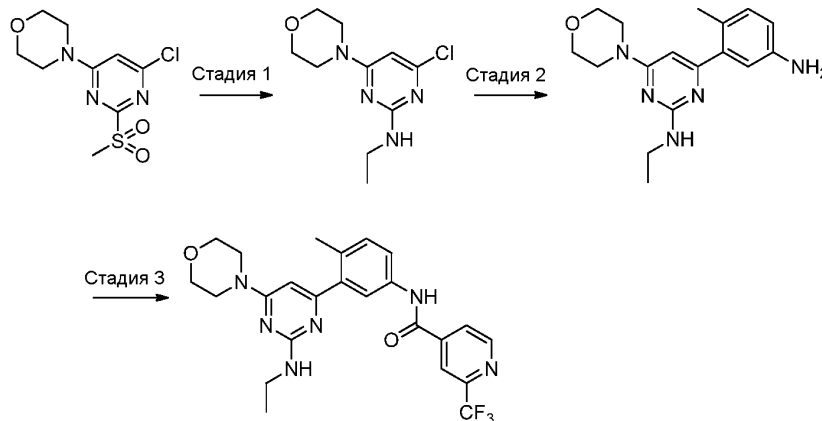
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,92 (ушир.с, 4H), 2,03 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 3,42 (д, J=10,96 Гц, 2H), 3,59-3,63 (м, 2H), 4,23 (ушир.с, 2H), 5,62 (д, J=2,35 Гц, 1H), 6,00 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,56 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,87 (д, J=4,70 Гц, 1H), 10,70 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=495,3, комнатная температура=0,79 мин.

Синтез 4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она



Раствор 4-бром-6-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,0 экв.), 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана (1,3 экв.) и DIEA (2,5 экв.) в ДМФ (2,8М) нагревали до 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный продукт очищали хроматографией с нормальной фазой с получением 4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она с выходом 14%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=255,1, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 694. Синтез N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида



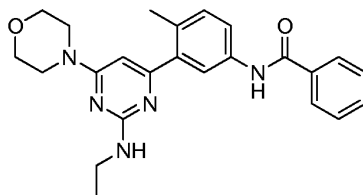
Стадия 1. К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в THF (0,14М) добавляли 2М раствор этиламина в THF (2,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-хлор-N-этил-6-морфолинопиримидин-2-амина с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=243/245, комнатная температура=0,5 мин.

Стадия 2. К раствору 4-хлор-N-этил-6-морфолинопиримидина-2-амин (1,0 экв.) в DME (0,6M) добавляли 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (0,1 экв.) и 2M водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.) и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. LC/масс-спектрометрия показала неполное завершение реакции, оставляли нагреваться на масляной бане при 100°C в течение 3 ч, после чего реакция была полностью завершена. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением 4-(5-амино-2-метилфенил)-N-этил-6-морфолинопиримидин-2-амин в качестве целевого продукта с выходом 84%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=314,2, комнатная температура=0,48 мин.

Стадия 3. К раствору 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (1.экв.) в ДМФ (0,04M) добавляли EDC (1 экв.) и НОВТ (1 экв.), а затем 4-(5-амино-2-метилфенил)-N-этил-6-морфолинопиримидин-2-амин (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный сырой продукт растворяли в DMSO, фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида.

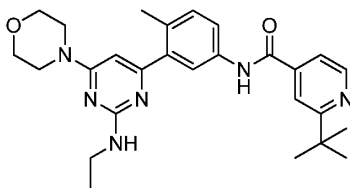
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,16 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,69 (ушир.с, 8H), 6,50-6,62 (м, 1H), 7,36-7,46 (м, 1H), 7,62-7,72 (м, 1H), 7,74-7,82 (м, 1H), 7,84-7,93 (м, 1H), 8,11-8,22 (м, 1H), 8,32-8,43 (м, 1H), 8,90-9,04 (м, 1H), 10,82-10,90 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,3, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 695. N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



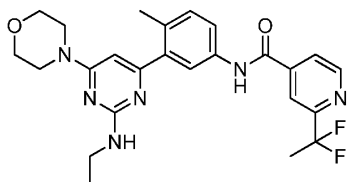
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,16 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,35-3,46 (м, 4H), 3,57-3,79 (м, 5H), 3,86-4,01 (м, 1H), 6,51-6,65 (м, 1H), 7,29-7,40 (м, 1H), 7,48-7,64 (м, 3H), 7,73-7,82 (м, 1H), 7,90-8,00 (м, 3H), 10,32-10,44 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=418,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 696. 2-(трет-Бутил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



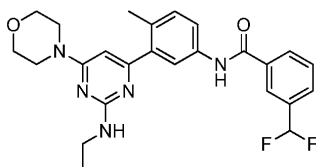
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,12-1,20 (м, 3H), 1,35 (с, 9H), 2,23-2,33 (м, 3H), 3,27-3,45 (м, 2H), 3,72-3,80 (м, 5H), 3,81-4,06 (м, 3H), 6,49-6,65 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,60-7,69 (м, 1H), 7,76-7,91 (м, 3H), 8,65-8,78 (м, 1H), 10,57-10,66 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=475,4, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 697. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



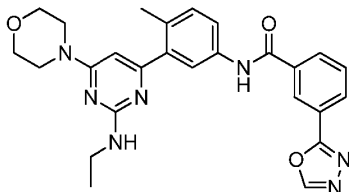
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,16 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,63-4,04 (м, 8H), 6,47-6,62 (м, 1H), 7,34-7,48 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,72-7,84 (м, 1H), 7,86-7,91 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,13-8,24 (м, 1H), 8,82-8,92 (м, 1H), 10,73-10,85 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,3, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 698. 3-(Дифторметил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



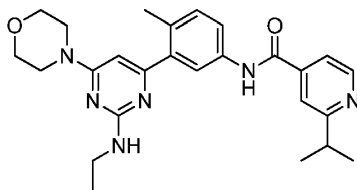
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,03-1,23 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,64-3,97 (м, 7H), 6,96-7,02 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,34-7,43 (м, 1H), 7,64-7,73 (м, 1H), 7,75-7,81 (м, 2H), 7,87-7,96 (м, 1H), 8,06-8,21 (м, 2H), 10,48-10,63 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=468,3, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 699. N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



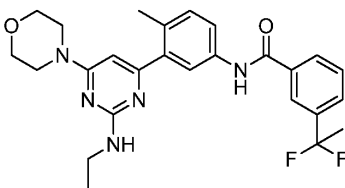
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,16 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,41-3,48 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 3,59-3,78 (м, 5H), 3,80-4,03 (м, 1H), 6,53-6,64 (м, 1H), 7,33-7,44 (м, 1H), 7,73-7,85 (м, 2H), 7,89-7,99 (м, 1H), 8,15-8,27 (м, 2H), 8,56-8,64 (м, 1H), 9,36-9,47 (м, 1H), 10,58-10,71 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 700. N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропил-изоникотинамид



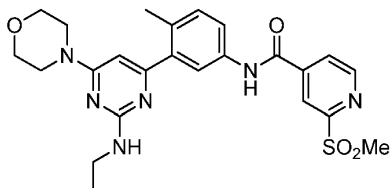
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,10-1,19 (м, 3H), 1,27 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,04-3,17 (м, 1H), 3,67-3,78 (м, 7H), 3,85-3,97 (м, 2H), 6,54-6,61 (м, 1H), 7,33-7,47 (м, 1H), 7,62-7,80 (м, 3H), 7,86-7,95 (м, 1H), 8,65-8,72 (м, 1H), 10,55-10,64 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=461,4, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 701. 3-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



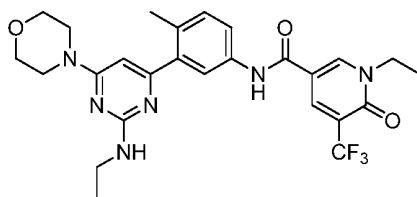
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,03-1,29 (м, 3H), 1,97 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 3,55-3,72 (м, 6H), 3,79-3,94 (м, 1H), 6,48-6,57 (м, 1H), 7,28-7,41 (м, 1H), 7,57-7,67 (м, 1H), 7,69-7,78 (м, 2H), 7,80-7,91 (м, 1H), 7,97-8,13 (м, 2H), 10,46-10,51 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482,4, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 702. N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



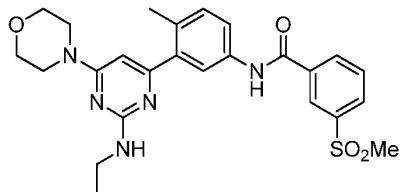
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,15 (с, 3H), 2,30 (с, 4H), 3,62-3,75 (м, 5H), 3,85-3,99 (м, 1H), 6,50-6,61 (м, 1H), 7,37-7,47 (м, 1H), 7,74-7,93 (м, 2H), 8,11-8,25 (м, 1H), 8,46-8,56 (м, 1H), 8,92-9,05 (м, 1H), 10,88-10,97 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497,3, комнатная температура=0,6 мин.

Пример 703. 1-Этил-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-3-карбоксамид



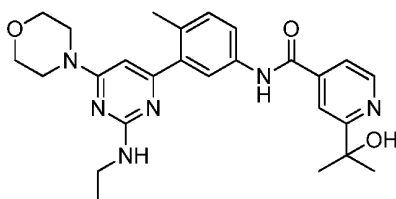
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,04-1,21 (м, 3H), 1,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,39-3,44 (м, 2H), 3,61-3,80 (м, 5H), 3,85-3,98 (м, 1H), 4,02-4,15 (м, 2H), 6,50-6,65 (м, 1H), 7,35-7,47 (м, 1H), 7,67-7,84 (м, 2H), 8,41-8,50 (м, 1H), 8,74-8,87 (м, 1H), 10,21-10,35 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=531,3, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 704. N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



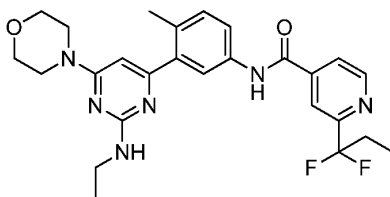
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,00-1,17 (м, 3H), 2,23-2,35 (м, 4H), 3,27-3,27 (м, 5H), 3,47-3,56 (м, 4H), 3,59-3,69 (м, 4H), 6,00-6,10 (м, 1H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,66-7,74 (м, 2H), 7,77-7,85 (м, 1H), 8,07-8,16 (м, 1H), 8,24-8,32 (м, 1H), 8,43-8,52 (м, 1H), 10,42-10,51 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,3, комнатная температура=0,89 мин.

Пример 705. N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



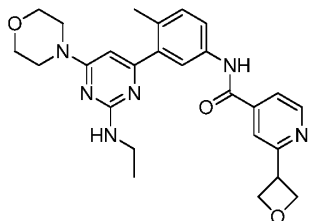
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,19 (т, $J=7,09$ Гц, 3H), 1,49 (с, 6H), 2,32 (с, 4H), 3,43 (ушир.с, 3H), 3,73-3,79 (м, 5H), 3,95 (ушир.с, 3H), 6,62 (с, 1H), 6,64-6,65 (м, 1H), 7,43 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=5,04$, 1,26 Гц, 1H), 7,78-7,86 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 10,72 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=477,3, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 706. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 0,93 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 1,16 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,26-2,43 (м, 5H), 3,69 (ушир.с, 9H), 3,83-4,07 (м, 1H), 6,46-6,65 (м, 1H), 7,32-7,46 (м, 1H), 7,71-7,85 (м, 1H), 7,85-7,93 (м, 1H), 7,97-8,06 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,79-8,96 (м, 1H), 10,71 -10,83 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497,3, комнатная температура=0,85 мин.

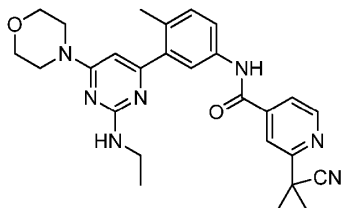
Пример 707. N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(оксетан-3-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,08-1,23 (м, 3H), 2,24-2,35 (м, 3H), 3,64-3,78 (м, 7H), 3,86-3,98 (м, 1H), 4,43-4,55 (м, 1H), 4,77-4,84 (м, 1H), 4,89-4,94 (м, 1H), 6,52-6,61 (м, 1H), 7,34-7,48 (м, 1H), 7,65-7,81

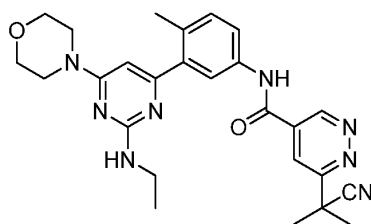
(м, 3H), 7,86-7,94 (м, 1H), 8,76-8,86 (м, 1H), 10,59-10,67 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=475,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 708. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



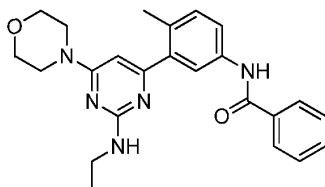
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,08-1,21 (м, 3H), 1,68-1,80 (м, 2H), 1,84-1,95 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 3,62-3,79 (м, 5H), 3,92 (ушир.с, 1H), 6,51-6,61 (м, 1H), 7,32-7,47 (м, 1H), 7,72-7,80 (м, 2H), 7,86-7,96 (м, 2H), 8,66-8,77 (м, 1H), 10,71-10,77 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 709. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксаимид



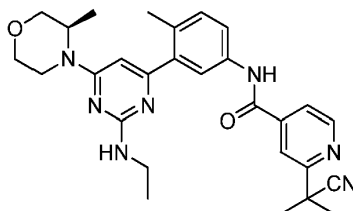
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,08-1,22 (м, 3H), 1,84 (с, 6H), 2,27-2,34 (м, 3H), 3,41-3,52 (м, 2H), 3,60-3,79 (м, 6H), 3,83-4,00 (м, 1H), 6,51-6,62 (м, 1H), 7,36-7,48 (м, 1H), 7,72-7,87 (м, 2H), 8,25-8,32 (м, 1H), 9,55-9,68 (м, 1H), 10,86-10,95 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,3, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 710. 3-(2-(Этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



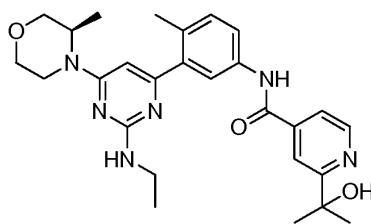
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,05-1,22 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,39-3,44 (м, 4H), 3,64-3,94 (м, 6H), 6,54-6,69 (м, 1H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,54-7,69 (м, 2H), 7,96-8,12 (м, 3H), 8,19-8,25 (м, 1H), 10,51-10,59 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 711. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



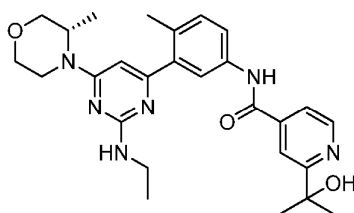
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,16 (с, 3H), 1,23-1,32 (м, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,46-3,55 (м, 8H), 6,48-6,58 (м, 1H), 7,37-7,44 (м, 1H), 7,73-7,90 (м, 3H), 7,95-8,02 (м, 1H), 8,74-8,86 (м, 1H), 10,69-10,77 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500,3, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 712. (R)-N-(3-(2-(этиламино)-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



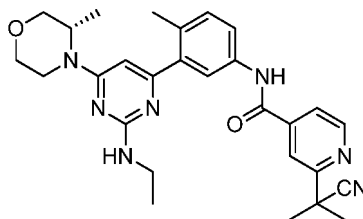
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,16 (с, 6H), 1,46 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,54-3,78 (м, 2H), 3,83-4,04 (м, 1H), 6,51-6,60 (м, 1H), 7,31-7,47 (м, 1H), 7,59-7,70 (м, 1H), 7,75-7,83 (м, 1H), 7,86-7,94 (м, 1H), 8,06-8,16 (м, 1H), 8,60-8,73 (м, 1H), 10,61-10,73 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=491,3, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 713. (S)-N-(3-(2-(этиламино)-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



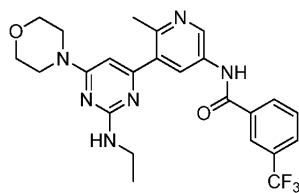
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,10-1,20 (м, 3H), 1,23-1,31 (м, 3H), 2,21-2,36 (м, 3H), 3,55-4,40 (м, 8H), 6,47-6,62 (м, 1H), 7,35-7,44 (м, 1H), 7,63-7,71 (м, 1H), 7,75-7,81 (м, 1H), 7,86-7,94 (м, 1H), 8,06-8,16 (м, 1H), 8,62-8,72 (м, 1H), 10,60-10,74 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=491,3, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 714. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,10-1,19 (м, 3H), 1,21-1,32 (м, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,23-2,34 (м, 3H), 3,45-3,49 (м, 7H), 6,46-6,61 (м, 1H), 7,36-7,48 (м, 1H), 7,75-7,91 (м, 3H), 7,95-8,03 (м, 1H), 8,75-8,86 (м, 1H), 10,69-10,75 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500,3, комнатная температура=0,79 мин.

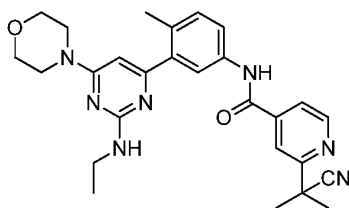
Пример 716. N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору 4-хлор-N-этил-6-морфолинопиримидина-2-амин (1,0 экв.) в DME добавляли N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид (промежуточное соединение В, 1,3 экв.), а затем аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 10 мин при 120°C . LC/масс-спектрометрия показала завершение реакции. Органическую фазу концентрировали до суха, растворяли в DMSO, фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 43%.

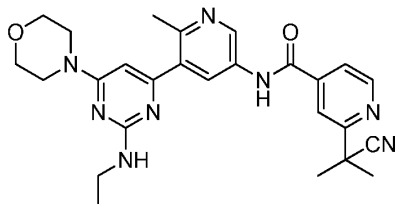
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,06-1,24 (м, 3H), 3,29-3,47 (м, 2H), 3,64-3,76 (м, 11H), 6,62-6,75 (м, 1H), 7,63-7,86 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 1H), 8,23-8,40 (м, 3H), 8,85-8,98 (м, 1H), 10,78-10,91 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,1, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 717. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



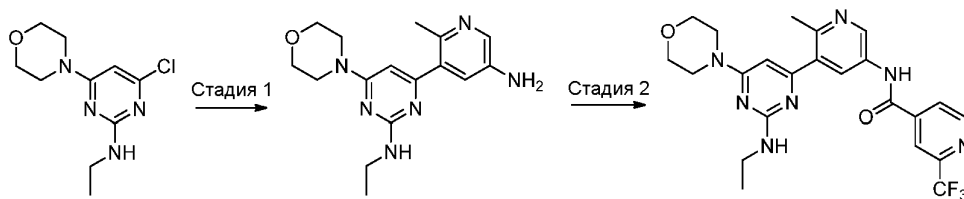
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,01-1,24 (м, 3H), 1,75 (с, 5H), 2,29 (с, 3H), 3,27-3,45 (м, 2H), 3,64-4,07 (м, 9H), 6,45-6,58 (м, 1H), 7,28-7,47 (м, 1H), 7,70-7,93 (м, 3H), 7,93-8,11 (м, 1H), 8,74-8,84 (м, 1H), 10,65-10,81 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,3, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 718. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,01-1,16 (м, 3H), 1,75 (с, 7H), 2,51 (ушир.с, 3H), 3,50-3,69 (м, 9H), 6,08-6,20 (м, 1H), 7,82-7,91 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,07-8,18 (м, 1H), 8,74-8,88 (м, 2H), 10,64-10,79 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=487,2, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 719. Синтез N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида

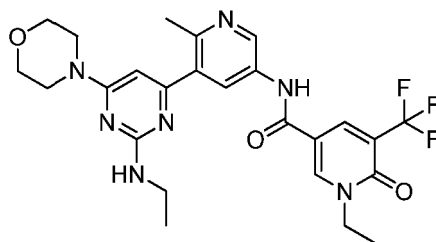


Стадия 1. К раствору 4-хлор-N-этил-6-морфолинопиримидина-2-амина (1,0 экв.) в DME (0,1M) добавляли 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,1 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,05 экв.) и 2M водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.) и реакционную смесь продували азотом и нагревали до 100°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом и органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-N-этил-6-морфолинопиримидин-2-амина в качестве целевого продукта с выходом 79%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=315,1, комнатная температура=0,4 мин.

Стадия 2. К раствору 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (1 экв.) в ДМФ (0,04M) добавляли EDC (1 экв.) и HOAT (1 экв.), а затем 4-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-N-этил-6-морфолинопиримидин-2-амин (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенный органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированное сырое вещество растворяли в DMSO, фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидина-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида.

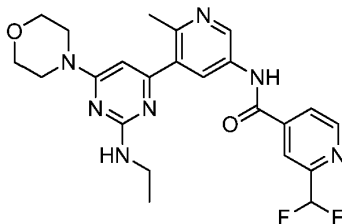
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,24$ Гц, 1H), 2,50 (ушир.с, 12H), 3,29-3,55 (м, 1H), 3,71 (ушир.с, 10H), 3,78 (ушир.с, 13H), 6,68 (br.s., 1H), 8,22 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,30 (ушир.с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,04 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 11,07 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,8, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 720. 1-Этил-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



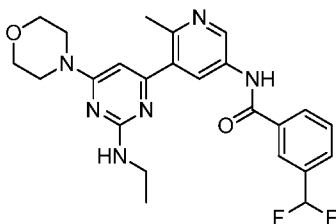
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,92-1,43 (м, 13 Н) 3,28-3,51 (м, 3Н), 4,07 (с, 5Н), 6,54-6,73 (м, 1Н), 8,02-8,29 (м, 2Н), 8,47 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,68-8,94 (м, 3Н), 10,46-10,63 (м, 1Н), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=532,3$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 721. 2-(Дифторметил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



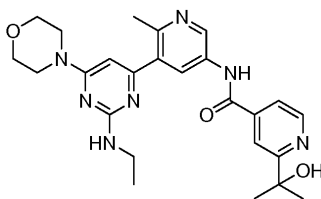
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,04$ Гц, 5Н), 3,71 (ушир.с, 8Н), 6,42-6,46 (м, 1Н), 6,65-7,28 (м, 3Н), 8,06-8,07 (м, 1Н), 8,08(д, $J=4,70$ Гц, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,93-8,97 (м, 3Н), 11,04 (с, 1Н), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=470,4$, комнатная температура=0,46 мин.

Пример 722. 3-(Дифторметил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)бензамид



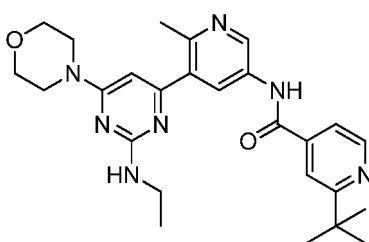
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,04$ Гц, 1Н), 3,20 (с, 1Н), 3,42 (ушир.с, 1Н), 3,71 (ушир.с, 3Н), 3,88 (ушир.с, 13 Н) 4,14 (ушир.с, 19Н) 6,69 (с, 3Н), 7,03 (с, 1Н), 7,17 (с, 2Н), 7,31 (с, 1Н), 7,71-7,76 (м, 5Н), 7,84 (д, $J=7,83$ Гц, 4Н), 8,14-8,21 (м, 8Н), 8,33 (д, $J=1,57$ Гц, 3Н), 8,94 (д, $J=2,35$ Гц, 3Н), 10,80 (с, 3Н), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=469,3$, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 723. N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



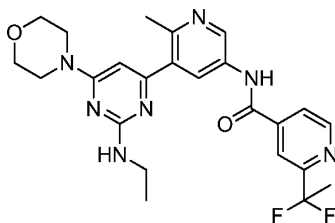
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,04$ Гц, 1Н), 1,49 (с, 2Н), 2,54 (с, 1Н), 3,42 (ушир.с, 2Н), 6,69 (с, 1Н), 7,73 (дд, $J=4,89, 1,37$ Гц, 1Н), 7,72-7,74 (м, 2Н), 7,72-7,74 (м, 2Н), 8,18 (с, 1Н), 8,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1Н), 8,72 (д, $J=5,09$ Гц, 1Н), 8,94 (д, $J=2,35$ Гц, 1Н), 10,92 (с, 1Н), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=478,8$, комнатная температура=0,47 мин.

Пример 724. 2-(трет-Бутил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



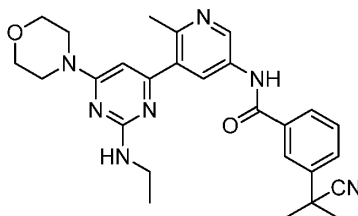
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 3,21 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,52 (ушир.с, 1H), 3,59-3,64 (м, 1H), 3,71 (ушир.с, 2H), 6,69 (с, 4H), 7,69-7,73 (м, 5H), 7,69-7,74 (м, 5H), 7,89 (с, 6H), 8,29 (д, $J=1,96$ Гц, 5H), 8,75 (д, $J=4,70$ Гц, 6H), 8,94 (д, $J=2,35$ Гц, 5H), 10,87 (с, 5H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=476,4$, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 725. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



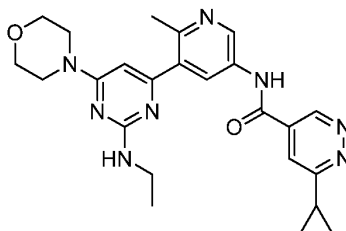
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 2,06 (т, $J=19,17$ Гц, 1H), 2,34-2,69 (м, 3H), 2,48-2,50 (м, 11H), 2,53-2,54 (м, 1H), 3,42 (ушир.с, 3H), 6,68 (с, 2H), 8,05 (д, $J=4,70$ Гц, 2H), 8,18-8,35 (м, 4H), 8,89-8,97 (м, 4H), 11,04 (с, 2H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=488,8$, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 726. 3-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)бензамид



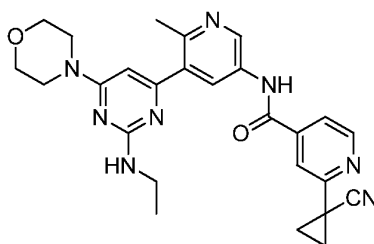
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,24$ Гц, 1H), 1,76 (с, 12H), 3,42 (ушир.с, 1H), 6,68 (ушир.с, 1H), 7,60-7,68 (м, 1H), 7,80 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,94 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,71 (с, 2H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=486,5$, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 727. 6-Циклопропил-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид



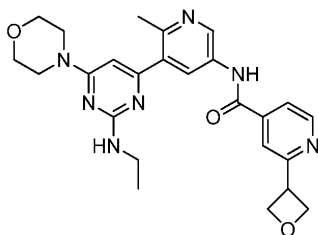
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,02-1,19 (м, 7H), 2,27-2,37 (м, 1H), 3,32-3,39 (м, 1H), 3,67-3,74 (м, 6H), 6,52-6,66 (м, 1H), 7,80 -7,94 (м, 1H), 8,15-8,26 (м, 1H), 8,79-8,88 (м, 1H), 9,30-9,41 (м, 1H), 10,92-11,01 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=461,2$, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 728. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



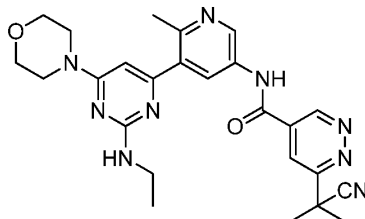
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,03-1,14 (м, 3H), 1,51-1,59 (м, 3H), 1,70-1,78 (м, 2H), 1,80-1,94 (м, 2H), 3,51-3,57 (м, 3H), 3,60 -3,70 (м, 3H), 6,07-6,22 (м, 1H), 7,76-7,85 (м, 1H), 7,92-7,96 (м, 1H), 8,07-8,14 (м, 1H), 8,63-8,72 (м, 1H), 8,79-8,85 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=485,3$, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 729. N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(оксетан-3-ил)изоникотинамид



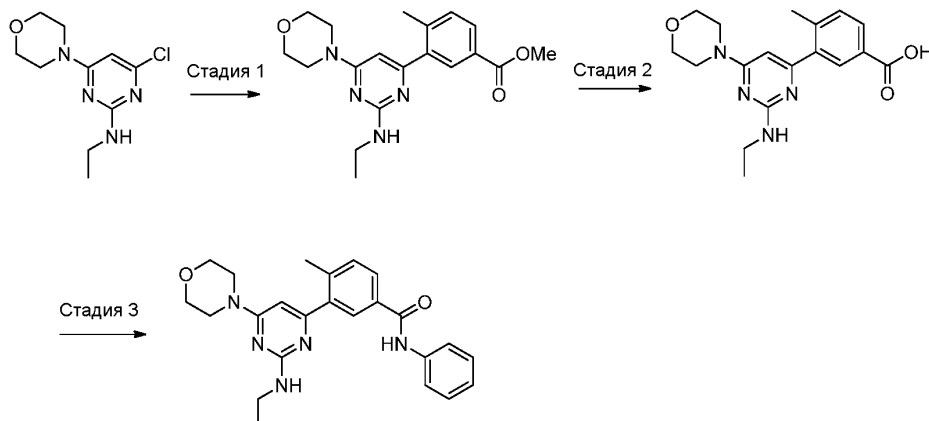
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,02-1,21 (м, 3H), 3,34-3,44 (м, 2H), 3,79-3,94 (м, 8H), 4,41-4,60 (м, 1H), 4,76-4,88 (м, 2H), 4,88-4,94 (м, 1H), 6,57-6,71 (м, 1H), 7,68-7,88 (м, 2H), 8,21-8,35 (м, 1H), 8,76-8,99 (м, 2H), 10,76-10,92 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=476,2, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 730. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-(этиламино)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-6-метил-пиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,10-1,21 (м, 3H), 1,85 (с, 6H), 3,39-3,40 (м, 9H), 3,69 (ушир.с, 4H), 8,20-8,43 (м, 2H), 8,84-8,93 (м, 1H), 9,60-9,70 (м, 1H), 11,04-11,16 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 731. Синтез 3-(2-(этиламино)-6-морфолинопириимидина-4-ил)-4-метил-N-фенилбензамида



Стадия 1. К раствору 4-хлор-N-этил-6-морфолинопириимидина-2-амина (1,0 экв.) в DME (0,6M) добавляли метил 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) и 2M водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.) и реакционную смесь нагревали на масляной бане при 100°C в течение 4 ч, после чего реакция была полностью завершена. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом и органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением метил 3-(2-(этиламино)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилбензоата в качестве целевого продукта с выходом 75%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=357,1, комнатная температура=0,65 мин.

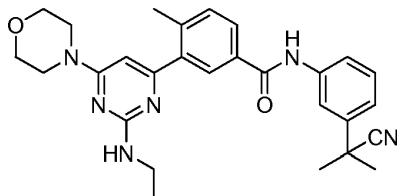
Стадия 2. К раствору метил 3-(2-(этиламино)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилбензоата (1 экв.) в THF (0,15M) добавляли 2M гидроксид лития раствор и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. При проверке с помощью LC/масс-спектрометрии все еще оставалось 40% исходного вещества. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли 1н. HCl до pH 2 и экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали с получением 3-(2-(этиламино)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилбензойной кислоты с выходом 65%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=343,4, комнатная температура=0,56 мин.

Стадия 3. К раствору 3-(2-(этиламино)-6-морфолинопириимидина-4-ил)-4-метилбензойной кислоты (1 экв.) в ДМФ (0,01M) добавляли EDC (1 экв.) и НОВТ (1 экв.), а затем анилин (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенный органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Концентрированное сырое вещество растворяли в DMSO, фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением 3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метил-N-фенилбензамида.

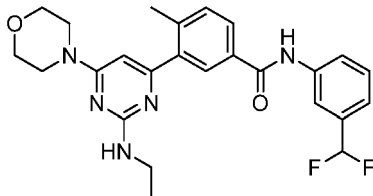
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,94-1,35 (м, 3H), 2,38-2,41 (м, 3H), 3,31-3,47 (м, 3H), 3,62-3,81 (м, 10 H), 6,54-6,68 (м, 1H), 6,96-7,18 (м, 1H), 7,27-7,43 (м, 2H), 7,49-7,59 (м, 1H), 7,69-7,82 (м, 2H), 7,98-8,16 (м, 2H), 10,20-10,31 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=418,3, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 732. N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилбензамид



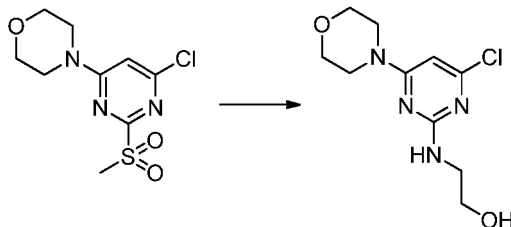
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,02-1,22 (м, 3H), 1,68 (с, 6H), 2,34-2,42 (м, 3H), 3,52-3,59 (м, 3H), 3,67-3,78 (м, 5H), 3,84-4,02 (м, 1H), 6,59-6,69 (м, 1H), 7,18-7,30 (м, 1H), 7,33-7,46 (м, 1H), 7,52-7,62 (м, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 8,00-8,15 (м, 2H), 10,33-10,44 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,4, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 733. N-(3-(диформетил)фенил)-3-(2-(этиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилбензамид



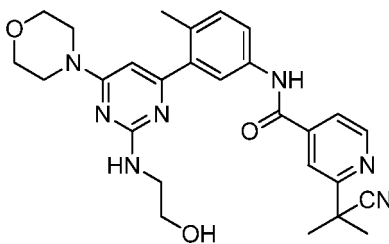
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,16 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,38-3,44 (м, 2H), 3,69 (ушир.с, 6H), 3,85-4,02 (м, 2H), 6,56-6,70 (м, 1H), 6,86-6,93 (м, 1H), 7,00-7,06 (м, 1H), 7,12-7,22 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,42-7,63 (м, 2H), 7,83-7,97 (м, 1H), 8,01-8,11 (м, 3H), 10,41 -10,50 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=468,3, комнатная температура=0,76 мин.

Синтез 2-((4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-ил)амино)этанола



К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в 1:1 THF:ДМФ (0,17M) добавляли этаноламин (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)амино)этанола с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=259,1/261, комнатная температура=0,39 мин.

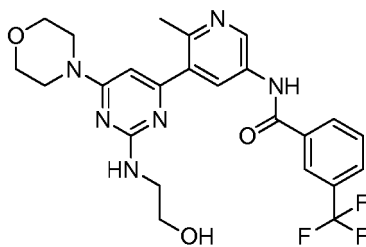
Пример 734. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,73 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 3,40 (ушир.с, 2H), 3,46-3,54 (м, 2H), 3,56-3,65 (м, 4H), 3,67-3,78 (м, 4H), 6,61- 6,69 (м, 1H), 7,22-7,35 (м, 1H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,57-7,67 (м, 1H),

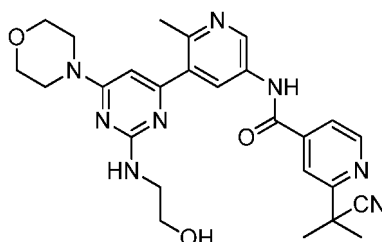
7,67-7,75 (м, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 8,73-8,83 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,4, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 735. N-(5-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



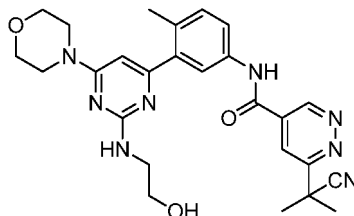
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,45-2,46 (м, 3H), 3,37-3,47 (м, 2H), 3,49-3,54 (м, 2H), 3,58-3,69 (м, 8H), 6,58-6,67 (м, 1H), 7,69-7,83 (м, 1H), 7,91-8,00 (м, 1H), 8,17-8,33 (м, 3H), 8,83-8,93 (м, 1H), 10,71-10,85 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,3, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 736. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



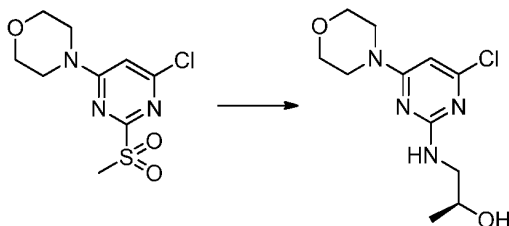
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,76 (с, 6H), 3,56 (д, J=5,09 Гц, 8H), 6,63-6,74 (м, 1H), 7,79-7,92 (м, 1H), 7,97-8,08 (м, 1H), 8,22-8,41 (м, 1H), 8,83-8,99 (м, 2H), 10,88-11,01 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,3, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 737. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



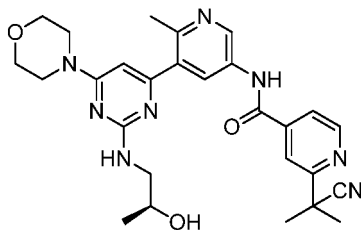
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,2, комнатная температура=0,61 мин.

Синтез (S)-1-((4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-ил)амино)пропан-2-ола



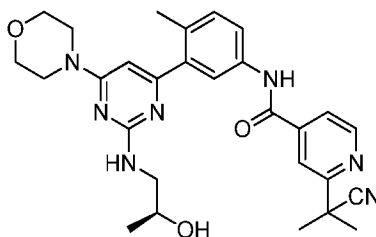
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,18M) добавляли (S)-1-аминопропан-2-ол (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-1-((4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-ил)амино)пропан-2-ола с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273/274,9, комнатная температура=0,44 мин.

Пример 738. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



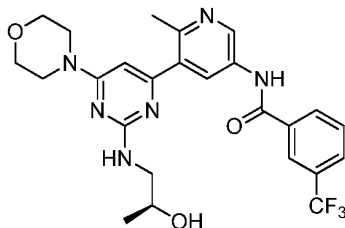
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,00-1,11 (м, 3H), 1,71 (с, 7H), 2,45-2,49 (м, 3H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,30-3,43 (м, 1H), 3,60-3,68 (м, 5H), 3,74-3,84 (м, 4H), 6,58-6,67 (м, 1H), 7,53-7,63 (м, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,19-8,28 (м, 1H), 8,74-8,81 (м, 1H), 8,84-8,89 (м, 1H), 10,88-10,99 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,3, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 739. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолино-пиримидин-4-ил)-4-метилфенилизоникотинамид



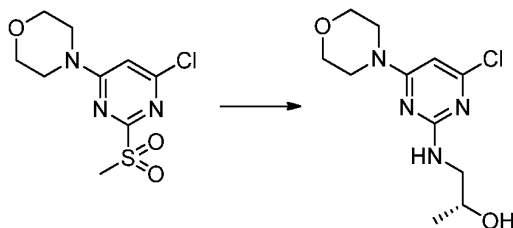
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 0,99-1,11 (м, 3H), 1,70 (с, 6H), 2,22-2,31 (м, 3H), 3,13-3,25 (м, 1H), 3,57-3,93 (м, 10H), 6,49-6,57 (м, 1H), 7,32-7,42 (м, 2H), 7,69-7,88 (м, 3H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,73-8,80 (м, 1H), 10,67-10,73 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 740. (S)-N-(5-(2-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метил-пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



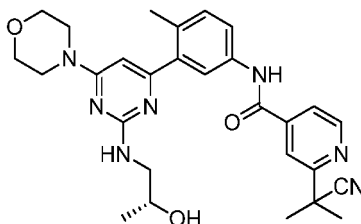
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,04-1,15 (м, 3H), 2,50-2,52 (м, 3H), 3,19-3,30 (м, 1H), 3,69 (ушир.с, 6H), 3,75-3,93 (м, 4H), 6,65-6,71 (м, 1H), 7,43-7,59 (м, 1H), 7,75-7,86 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 1H), 8,21-8,38 (м, 3H), 8,89-8,95 (м, 1H), 10,79-10,89 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,2, комнатная температура=0,67 мин.

Синтез (R)-1-((4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-ил)амино)пропан-2-ола



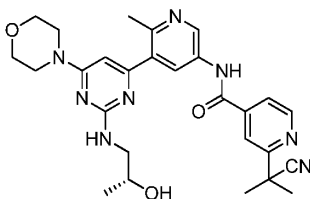
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,18M) добавляли (R)-1-аминопропан-2-ол (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-1-((4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-ил)амино)пропан-2-ола с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273/274,9, комнатная температура=0,43 мин.

Пример 741. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенилизоникотинамид



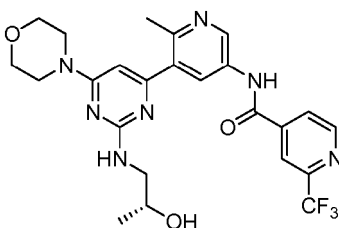
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,03-1,11 (м, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,26-2,35 (м, 3H), 3,17-3,30 (м, 1H), 3,35-3,47 (м, 1H), 3,68-3,82 (м, 9H), 6,55-6,65 (м, 1H), 7,37-7,48 (м, 2H), 7,73-7,93 (м, 3H), 7,96-8,03 (м, 1H), 8,75-8,86 (м, 1H), 10,70-10,78 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 742. (R)-2-(2-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



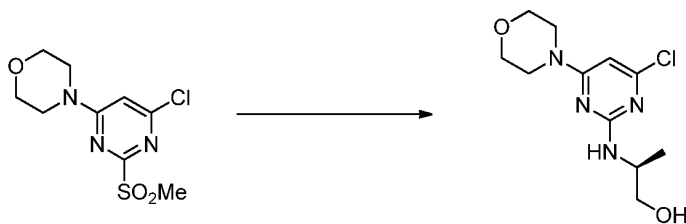
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,00-1,11 (м, 3H), 1,71 (с, 6H), 2,46-2,47 (м, 3H), 3,13-3,25 (м, 1H), 3,73-3,89 (м, 9H), 6,56-6,69 (м, 1H), 7,76-7,89 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 8,19-8,30 (м, 1H), 8,76-8,90 (м, 2H), 10,82-10,94 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,2, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 743. (R)-N-(5-(2-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



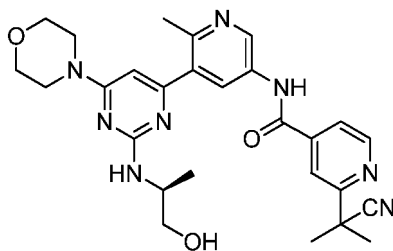
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,02-1,17 (м, 3H), 2,50-2,51 (м, 3H), 3,18-3,31 (м, 1H), 3,65-3,86 (м, 9H), 6,64-6,73 (м, 1H), 7,76-7,86 (м, 1H), 7,97-8,04 (м, 1H), 8,23-8,36 (м, 3H), 8,87-8,95 (м, 1H), 10,80-10,88 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,2, комнатная температура=0,66 мин.

Синтез (S)-2-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ола



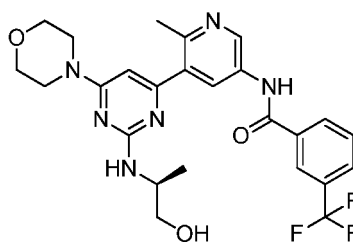
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,18M) добавляли (S)-2-аминопропан-1-ол (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Так как оставалось исходное вещество при проверке ЖХ-МС, добавляли дополнительное количество (S)-2-аминопропан-1-ола (4,0 экв.) и DIEA (4 экв.) и перемешивали смесь в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением (S)-2-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ола с выходом 88%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273/274,8, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 744. (S)-2-(2-((2-гидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



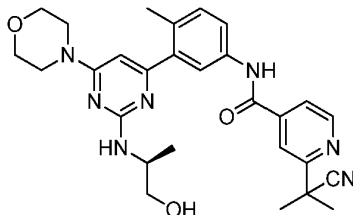
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,09-1,29 (м, 3H), 1,76 (с, 6H), 2,51 (с, 3H), 3,70 (ушир.с, 12H), 6,64-6,74 (м, 1H), 7,84-7,92 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,26-8,36 (м, 1H), 8,79-8,93 (м, 2H), 10,89-11,00 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,2, комнатная температура=0,6 мин.

Пример 745. (S)-N-(5-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



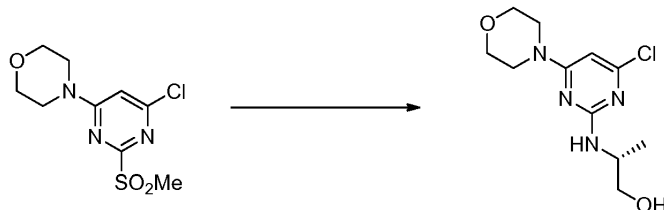
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,04-1,18 (м, 3H), 2,45-2,48 (м, 3H), 3,28-3,53 (м, 10H), 3,99-4,05 (м, 1H), 6,56-6,68 (м, 1H), 7,32-7,44 (м, 1H), 7,68-7,84 (м, 1H), 7,93-8,01 (м, 1H), 8,18-8,35 (м, 3H), 8,81-8,91 (м, 1H), 10,74-10,83 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,2, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 746. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



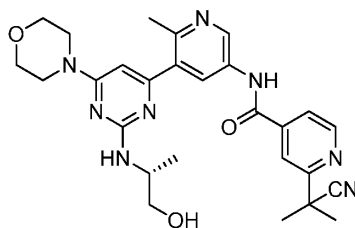
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,08-1,26 (м, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,61-3,82 (м, 6H), 3,82-4,22 (м, 3H), 6,47-6,68 (м, 1H), 7,26-7,49 (м, 1H), 7,70-8,10 (м, 4H), 8,76-8,86 (м, 1H), 10,68-10,77 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,3, комнатная температура=0,72 мин.

Синтез (R)-2-(4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)аминопропан-1-ола



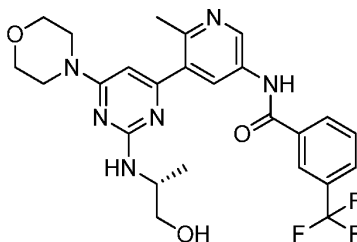
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,18M) добавляли (R)-2-аминопропан-1-ол (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Так как реакция не была завершена по данным ЖХ-МС, то к реакционной смеси добавляли (R)-2-аминопропан-1-ол (4,0 экв.) и DIEA (4 экв.) и перемешивали смесь в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением (R)-2-(4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)аминопропан-1-ола с выходом 92%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273/274,8, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 747. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



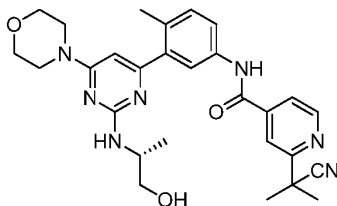
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,11-1,27 (м, 3H), 1,76 (с, 6H), 2,51-2,52 (м, 2H), 3,70 (ушир.с, 8H), 6,60-6,75 (м, 1H), 7,81-7,92 (м, 1H), 7,97-8,07 (м, 1H), 8,22-8,35 (м, 1H), 8,78-8,95 (м, 2H), 10,88-10,99 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,3, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 748. (R)-N-(5-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



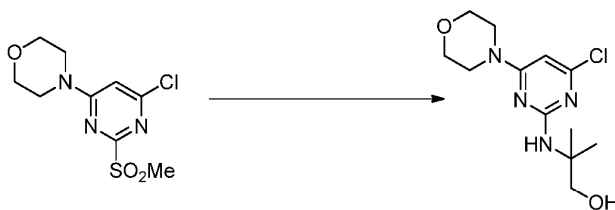
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,09-1,28 (м, 3H), 2,50-2,55 (м, 3H), 3,42-3,48 (м, 2H), 3,69 (д, $J=4,30$ Гц, 8H), 4,01-4,16 (м, 1H), 6,62-6,75 (м, 1H), 7,41-7,58 (м, 1H), 7,77-7,87 (м, 1H), 7,92-8,05 (м, 1H), 8,23-8,37 (м, 3H), 8,86-8,98 (м, 1H), 10,78-10,89 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,2, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 749. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



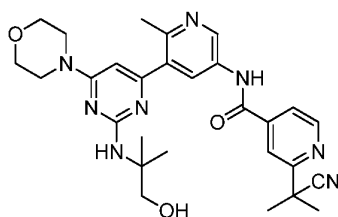
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,09-1,24 (м, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,44-3,51 (м, 3H), 3,61-3,78 (м, 5H), 3,82-4,24 (м, 2H), 6,53-6,65 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,64-7,93 (м, 3H), 7,97-8,05 (м, 1H), 8,72-8,87 (м, 1H), 10,67-10,76 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,3, комнатная температура=0,7 мин.

Синтез 2-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропан-1-ола



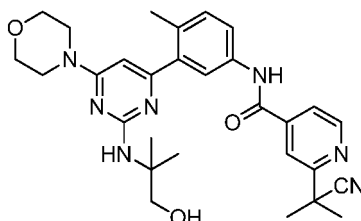
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,18M) добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением (R)-2-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ола. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=287,1, комнатная температура=0,5 мин.

Пример 750. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



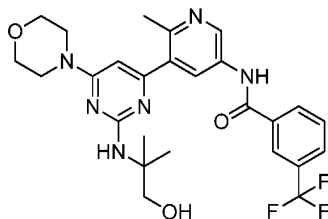
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,36 (с, 5H), 1,76 (с, 6H), 2,53 (с, 3H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,66-3,79 (м, 9H), 6,65-6,75 (м, 1H), 7,12-7,23 (м, 1H), 7,83-7,91 (м, 1H), 7,98-8,04 (м, 1H), 8,29-8,37 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 2H), 10,93-11,01 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=531,2, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 751. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



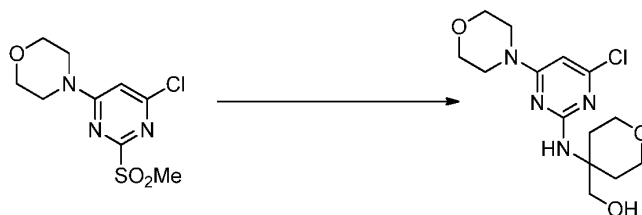
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=530,4, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 752. N-(5-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



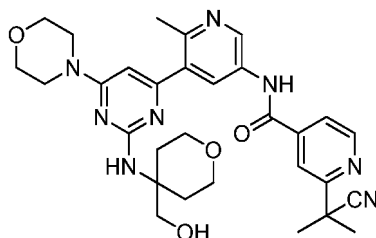
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,37 (с, 6H), 2,53 (с, 3H), 3,66-3,95 (м, 8H), 6,64-6,76 (м, 1H), 7,02-7,15 (м, 1H), 7,75-7,88 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 1H), 8,22-8,44 (м, 3H), 8,84-8,94 (м, 1H), 10,73-10,89 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=531,3, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 753. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-((4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



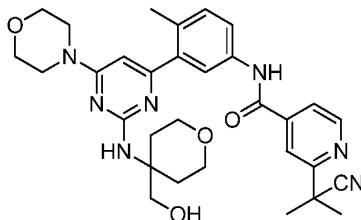
Синтез 4-((4-хлор-6-морфолинопиридина-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола.

К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиридина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,18M) добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением 4-((4-хлор-6-морфолинопиридина-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329, комнатная температура=0,47 мин.



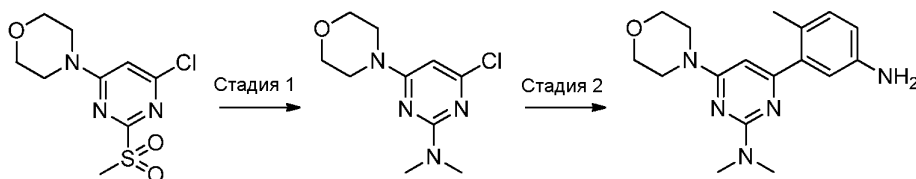
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,57-1,68 (м, 2H), 1,71 (с, 6H), 1,96-2,13 (м, 2H), 2,47-2,56 (м, 3H), 3,67-3,86 (м, 8H), 6,63-6,72 (м, 1H), 6,99-7,11 (м, 1H), 7,78-7,87 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 8,25-8,37 (м, 1H), 8,75-8,89 (м, 2H), 10,86-10,95 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=573.4.3, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 754. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((4-гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=572,3, комнатная температура=0,68 мин.

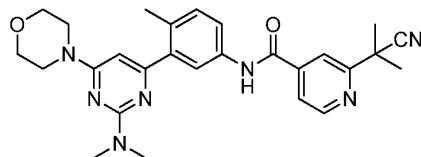
Синтез 4-(5-амино-2-метилфенил)-N,N-диметил-6-морфолинопириимидина-2-амин



Стадия 1. К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пириимидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,18M) добавляли раствор диметиламина в этаноле (2,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего наблюдали два продукта, при этом основной продукт был целевым продуктом. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане, с получением 4-хлор-N,N-диметил-6-морфолинопириимидин-2-амин в виде белого твердого вещества с выходом 57%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=243,2, комнатная температура=0,60 мин.

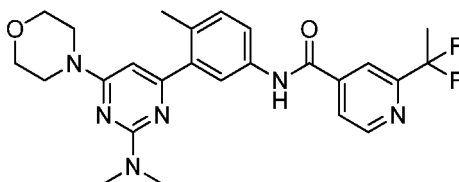
Стадия 2. К раствору 4-хлор-N,N-диметил-6-морфолинопириимидина-2-амин (1,0 экв.) в DME (0,14M) добавляли 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,3 экв.), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) и 2M водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.) и реакцию смесь нагревали до 120°C в течение 35 мин в микроволновой печи. LC/масс-спектрометрия показала неполное взаимодействие, что позволило нагревать смесь на масляной бане при 100°C в течение 3 ч. После этого времени реакция была полностью завершена. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением 4-(5-амино-2-метилфенил)-N,N-диметил-6-морфолинопириимидин-2-амин в качестве целевого продукта с выходом 76%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=314, комнатная температура=0,41 мин.

Пример 755. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(диметиламино)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



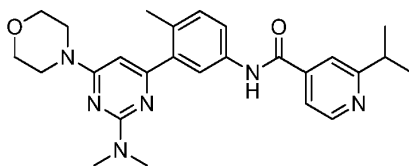
^1H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 3,25 (с, 6H), 3,78 (ушир.с, 5H), 4,03 (ушир.с, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,09 Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=486,2, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 756. 2-(1,1-дифторэтил)-N-(3-(2-(диметиламино)-6-морфолинопириимидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



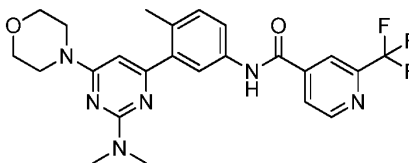
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,03 (т, $J=18,59$ Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,25 (с, 6H), 3,78 (ушир.с, 5H), 6,52 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=483,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 757. N-(3-(2-(диметиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропил-изоникотинамид



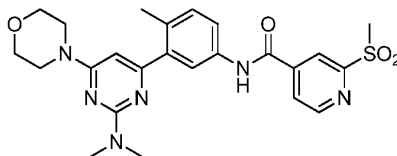
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 1,11 (т, $J=7,24$ Гц, 1H), 1,22 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,84-3,25 (м, 7H), 3,63 (ушир.с, 3H), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,55-8,04 (м, 3H), 8,63 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=461,1, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 758. N-(3-(2-(диметиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



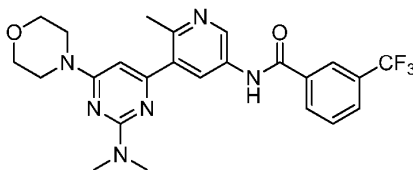
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,25 (с, 6H), 3,78 (ушир.с, 5H), 6,52 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,92 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=487,1, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 759. N-(3-(2-(диметиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,25 (с, 7H), 3,78 (ушир.с, 7H), 6,52 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,10-8,22 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,94 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=497,1, комнатная температура=0,63 мин.

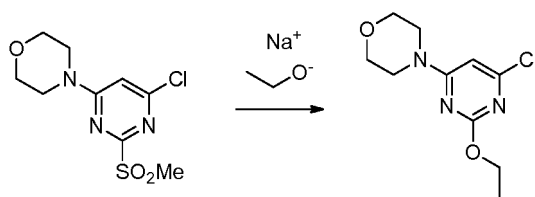
Пример 760. N-(5-(2-(диметиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору 4-хлор-N,N-диметил-6-морфолинопиримидина-2-амин (1,0 экв.) в DME добавляли N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид (промежуточное соединение В, 1,3 экв.), а затем аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 10 мин при 120°C. LC/масс-спектрометрия показала завершение реакции. Органическую фазу концентрировали досуха, растворяли в DMSO, фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(5-(2-(диметиламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида в виде рыхлого твердого продукта с выходом 19%.

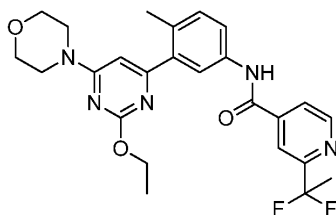
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,57 (с, 3H), 3,26 (с, 6H), 3,80 (д, $J=4,70$ Гц, 4H), 6,61 (с, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,94 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,46 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=487,2, комнатная температура=0,66 мин.

Синтез 4-(6-хлор-2-этоксипиримидина-4-ил)морфолина



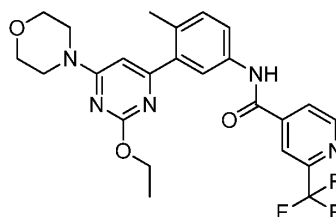
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) добавляли 21% этоксида натрия в этаноле (2 экв.) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане до 4-(6-хлор-2-этоксипиримидин-4-ил)морфолина с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=244/245,9, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 761. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(2-этокси-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



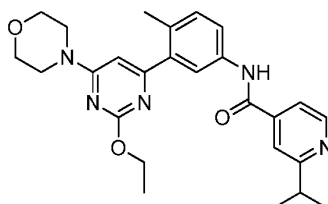
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,27 (т, J=7,04 Гц, 3H), 1,99 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,63 (ушир.с, 8H), 4,33 (д, J=4,30 Гц, 2H), 6,54-6,68 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 7,64-7,82 (м, 2H), 7,88-8,02 (м, 1H), 8,08-8,19 (м, 1H), 8,75-8,88 (м, 1H), 10,55-10,73 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 762. N-(3-(2-этокси-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



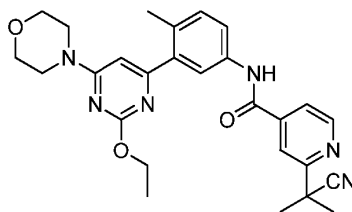
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,27 (т, J=7,04 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,63 (ушир.с, 8H), 4,32 (д, J=4,30 Гц, 2H), 6,55-6,74 (м, 1H), 7,19-7,40 (м, 1H), 7,66-7,83 (м, 2H), 8,03-8,20 (м, 1H), 8,25-8,38 (м, 1H), 8,88-9,01 (м, 1H), 10,58-10,81 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=488,2, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 763. N-(3-(2-этокси-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропилизоникотинамид



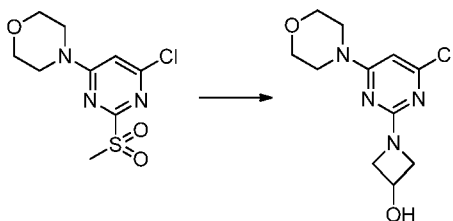
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,27 (т, J=7,04 Гц, 3H), 1,99 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,63 (ушир.с, 8H), 4,33 (д, J=4,30 Гц, 2H), 6,54-6,68 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 7,64-7,82 (м, 2H), 7,88-8,02 (м, 1H), 8,08-8,19 (м, 1H), 8,75-8,88 (м, 1H), 10,55-10,73 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 764. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-этокси-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



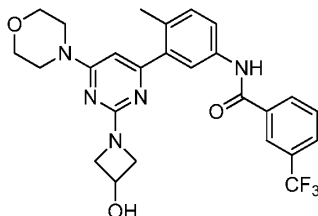
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,33 (с, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,69 (д, $J=2,74$ Гц, 9H), 4,36-4,50 (м, 2H), 6,63-6,78 (м, 1H), 7,27-7,39 (м, 1H), 7,70-7,88 (м, 3H), 7,95-8,05 (м, 1H), 8,76-8,81 (м, 1H), 10,59-10,71 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=487,2$, комнатная температура=0,74 мин.

Синтез 1-(4-хлор-6-морфолинопиридина-2-ил)азетидин-3-ола



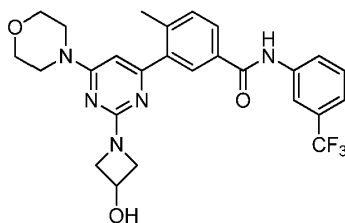
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в THF (0,01M) добавляли азетидин-3-ол (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. LC/масс-спектрометрия показала присутствие 50% исходного вещества в реакционной смеси. К смеси добавляли 5 мл ДМФ и еще одну порцию азетидина-3-ола (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(4-хлор-6-морфолинопиридин-2-ил)азетидин-3-ола с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=271/273$, комнатная температура=0,43 мин.

Пример 765. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



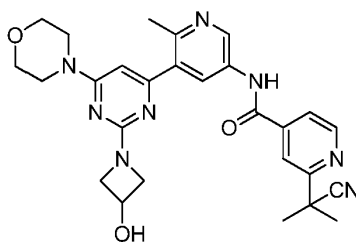
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,22 (с, 3H), 3,62 (ушир.с, 6H), 3,78-3,96 (м, 3H), 4,25-4,39 (м, 1H), 4,48-4,59 (м, 1H), 6,44-6,69 (м, 1H), 7,28-7,42 (м, 1H), 7,65-7,83 (м, 3H), 7,88-7,98 (м, 1H), 8,16-8,34 (м, 2H), 10,45-10,61 (м, 1H), 12,20-12,34 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=514,2$, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 766. 3-(2-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



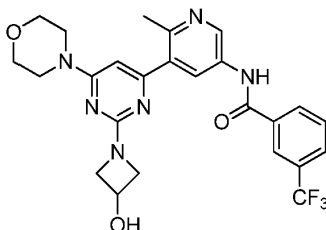
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,27-2,37 (м, 3H), 3,54-3,70 (м, 6H), 3,75-3,95 (м, 3H), 4,23-4,40 (м, 1H), 4,44-4,58 (м, 1H), 7,34-7,43 (м, 1H), 7,47-7,62 (м, 2H), 7,86-8,08 (м, 3H), 8,14-8,21 (м, 1H), 10,44-10,53 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=514,2$, комнатная температура=0,81 мин.

Пример 767. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



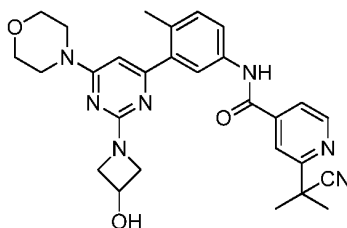
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515,4, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 768. N-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



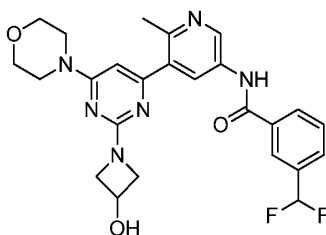
¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,27-2,37 (м, 3H), 3,54-3,70 (м, 6H), 3,75-3,95 (м, 3H), 4,23-4,40 (м, 1H), 4,44-4,58 (м, 1H), 7,34-7,43 (м, 1H), 7,47-7,62 (м, 2H), 7,86-8,08 (м, 3H), 8,14-8,21 (м, 1H), 10,44-10,53 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515,3, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 769. N-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



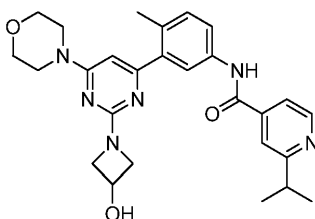
¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,73 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 3,41-3,67 (м, 4H), 3,71-4,09 (м, 3H), 4,13-4,35 (м, 1H), 4,42-4,59 (м, 1H), 6,53-6,69 (м, 1H), 7,34-7,52 (м, 2H), 7,64-7,73 (м, 1H), 7,84-7,90 (м, 1H), 8,73-8,85 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,3, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 770. 3-(Дифторметил)-N-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 3,60-3,74 (м, 4H), 3,84-3,99 (м, 2H), 4,27-4,43 (м, 2H), 4,49-4,69 (м, 1H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,63 -7,79 (м, 1H), 7,77-7,90 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 2H), 8,24-8,33 (м, 1H), 8,88-8,95 (м, 1H), 10,70-10,83 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497,3, комнатная температура=0,57 мин.

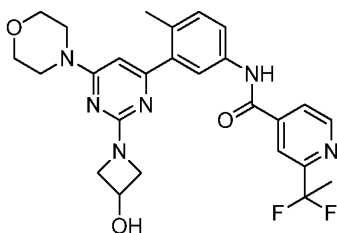
Пример 771. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропилизоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,22 (д, J=7,04 Гц, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,97-3,14 (м, 1H), 3,56-3,73 (м, 5H), 3,78-3,91 (м, 3H), 4,22-4,40 (м, 2H), 4,45-4,58 (м, 1H), 6,46-6,60 (м, 1H), 7,29-7,39 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,66-7,69 (м, 1H), 7,70-7,86 (м, 2H), 8,59-8,67 (м, 1H), 10,49-10,58 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд)

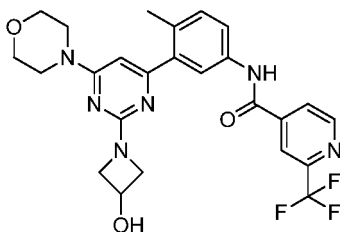
(M+H)=489,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 772. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



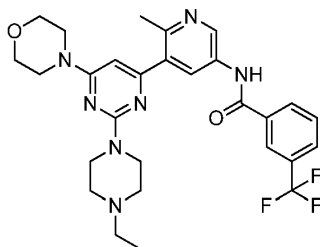
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,04 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,65-3,70 (м, 6H), 3,82-3,96 (м, 4H), 4,30-4,43 (м, 2H), 4,50-4,68 (м, 1H), 6,50-6,60 (м, 1H), 7,33-7,47 (м, 1H), 7,77-7,92 (м, 2H), 7,96-8,08 (м, 1H), 8,14-8,22 (м, 1H), 8,79-8,94 (м, 1H), 10,70-10,84 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=511,2, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 773. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



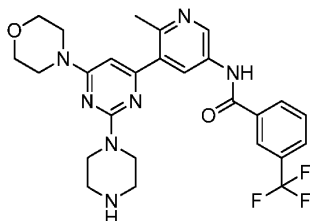
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 3,56-3,77 (м, 6H), 3,80-3,98 (м, 3H), 4,31-4,43 (м, 2H), 4,49-4,68 (м, 1H), 6,52-6,69 (м, 1H), 7,33-7,47 (м, 1H), 7,76-7,91 (м, 2H), 8,12-8,22 (м, 1H), 8,32-8,40 (м, 1H), 8,93-9,07 (м, 1H), 10,72-10,92 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515,3, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 774. N-(5-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



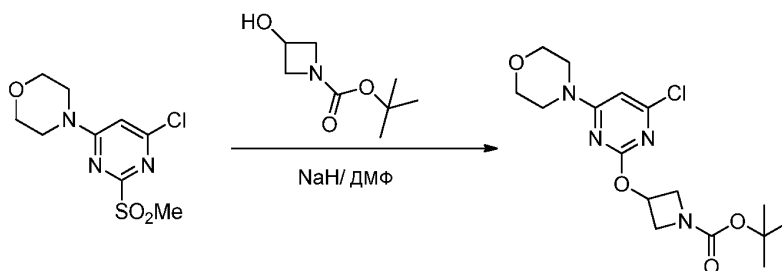
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,24 (т, J=7,24 Гц, 1H), 2,38-2,67 (м, 6H), 3,19 (д, J=11,74 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,35 Гц, 1H), 3,63-3,70 (м, 4H), 3,77 (ушир.с, 6H), 4,74 (д, J=14,09 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 8,01 (д, J=7,43 Гц, 2H), 8,27 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,91 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,79 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=556,3, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 775. N-(6-метил-5-(6-морфолино-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



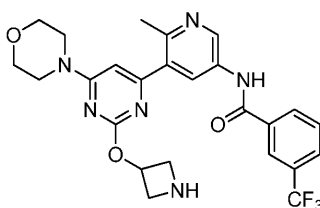
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,55 (с, 1H), 3,17 (ушир.с, 1H), 3,29 (с, 1H), 3,66 (ушир.с, 5H), 3,92 (ушир.с, 4H), 6,40 (с, 1H), 7,79-7,85 (м, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,88 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,74 (с, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=528,2, комнатная температура=0,61 мин.

Синтез трет-бутил 3-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата



К N-Вос-3-азетинолу (1,2 экв.) в ДМФ (0,36М) в колбе, высушенной в пламени, добавляли 60% гидрид натрия (1,2 экв.), а затем 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолин (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением трет-бутил 3-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата с выходом 84%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=371,2, комнатная температура=0,85 мин.

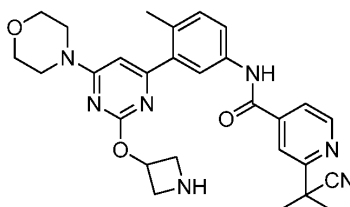
Пример 776. N-(5-(2-(азетидин-3-илокси)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору трет-бутил 3-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в DME добавляли N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид (промежуточное соединение В, 1,0 экв.), а затем аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 20 мин при 120°C. LC/масс-спектрометрия показала завершение реакции. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением трет-бутил 3-((4-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)пиридин-3-ил)-6-морфолинопиримидин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата с выходом 60%. К смеси добавляли 30% TFA в DCM и перемешивали в течение 1 ч. Концентрированное сырое вещество растворяли в DMSO, фильтровали через фильтр ВЭЖХ и очищали посредством автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(5-(2-(азетидин-3-илокси)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида.

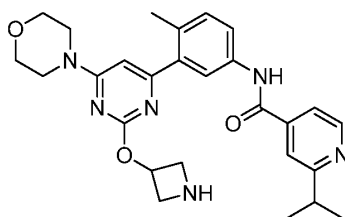
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsos>) δ м.д. 3,29-3,51 (м, 2H), 3,60-3,78 (м, 4H), 3,82-4,10 (м, 5H), 4,14-4,27 (м, 1H), 4,32-4,43 (м, 1H), 4,58-4,66 (м, 1H), 4,78 (д, $J=10,17$ Гц, 1H), 5,31-5,51 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 1H), 7,74-7,89 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 8,24-8,34 (м, 4H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,83-8,90 (м, 1H), 10,92-11,01 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515,4, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 777. N-(3-(2-(азетидин-3-илокси)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



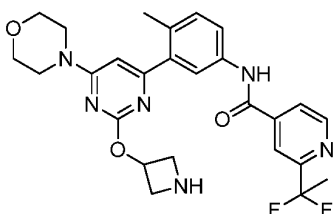
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsos>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,27-2,36 (м, 3H), 3,66-3,69 (м, 8H), 4,01-4,14 (м, 2H), 4,29-4,40 (м, 2H), 5,25-5,38 (м, 1H), 6,60-6,69 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,62-7,73 (м, 1H), 7,79-7,88 (м, 2H), 7,95-8,01 (м, 1H), 8,75-8,84 (м, 1H), 10,56-10,61 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515,4, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 778. N-(3-(2-(азетидин-3-илокси)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропилизоникотинамид



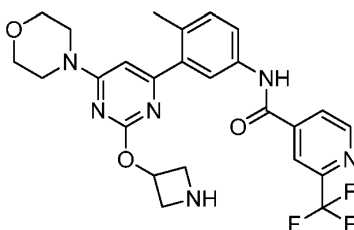
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=489,3, комнатная температура=0,49 мин.

Пример 779. N-(3-(2-(азетидин-3-илокси)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



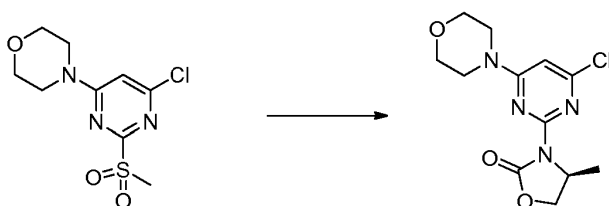
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,96-2,10 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,64 (д, J=5,48 Гц, 6H), 3,98-4,12 (м, 2H), 4,27-4,43 (м, 3H), 5,27-5,40 (м, 1H), 6,59-6,70 (м, 1H), 7,22-7,37 (м, 1H), 7,64-7,75 (м, 1H), 7,79-7,92 (м, 1H), 7,95-8,07 (м, 1H), 8,12-8,20 (м, 1H), 8,66-8,77 (м, 1H), 8,83-8,90 (м, 1H), 8,93-9,07 (м, 1H), 10,61-10,75 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=511,3, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 780. N-(3-(2-(азетидин-3-илокси)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



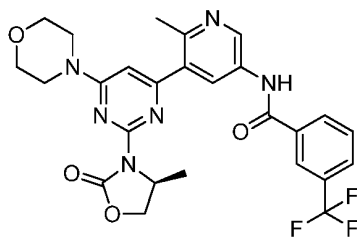
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,95-4,25 (м, 8H), 4,26-4,44 (м, 3H), 5,25-5,41 (м, 1H), 6,59-6,70 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,64-7,74 (м, 1H), 7,80-7,91 (м, 1H), 8,14-8,23 (м, 1H), 8,31-8,38 (м, 1H), 8,57-8,78 (м, 1H), 8,92-9,06 (м, 2H), 10,67-10,78 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515,2, комнатная температура=0,62 мин.

Синтез (S)-3-(4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)-4-метилоксазолидин-2-она



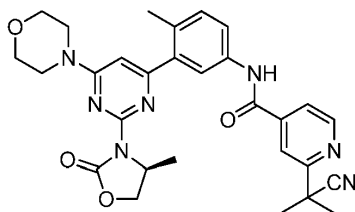
К раствору (S)-4-метилоксазолидин-2-она (2 экв.) в THF (0,27M) порциями добавляли гидрид натрия (2,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолин (1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-3-(4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)-4-метилоксазолидин-2-она. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=299,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 781. (S)-N-(6-метил-5-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)пиримидин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



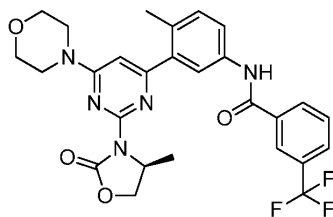
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,39 (д, $J=5,87$ Гц, 4H), 2,51-2,67 (м, 5H), 3,86-4,07 (м, 3H), 4,55-4,79 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 7,53-7,64 (м, 1H), 7,68-8,40 (м, 5H), 8,91-9,06 (м, 1H), 10,75-10,91 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,3, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 782. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



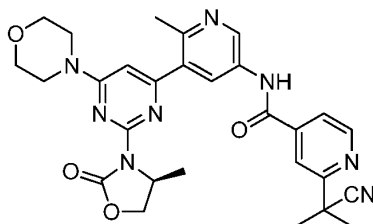
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 0,99-1,51 (м, 3H), 1,75 (с, 6H), 4,28-4,84 (м, 2H), 6,25-6,95 (м, 1H), 7,16-8,12 (м, 7H), 8,64-8,89 (м, 1H), 10,51-10,65 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,2, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 783. (S)-N-(4-метил-3-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



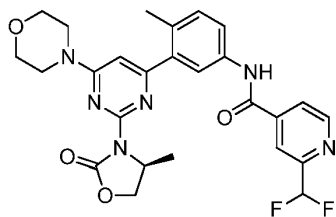
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,33 (д, $J=6,26$ Гц, 3H), 3,63 (ушир.с, 8H), 7,18-8,30 (м, 7H), 10,34-10,57 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=542,1, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 784. (S)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



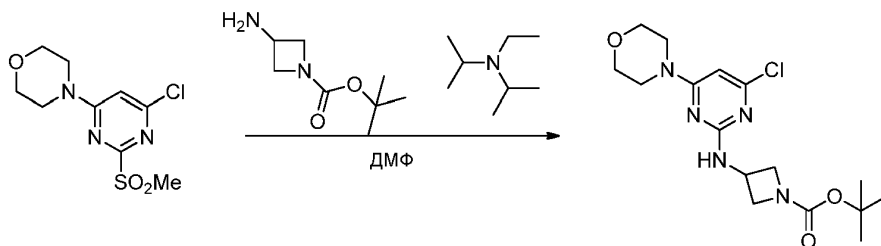
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,37 (д, $J=5,87$ Гц, 4H), 1,54-1,86 (м, 9H), 4,26-4,81 (м, 4H), 6,55-6,85 (м, 2H), 7,51 (ушир.с, 2H), 8,65-9,00 (м, 2H), 10,72-11,01 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,3, комнатная температура=0,6 мин.

Пример 785. (S)-2-(дифторметил)-N-(4-метил-3-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



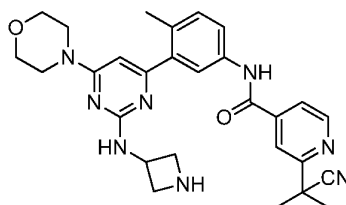
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=525,2, комнатная температура=0,71 мин.

Синтез трет-бутил 3-((4-хлор-6-морфолинопиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата



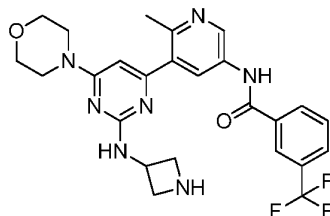
К раствору 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в ДМФ (0,36М) добавляли трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилат (2,0 экв.) и DIEA (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, и отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением трет-бутил 3-((4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата с выходом 76%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=371,2, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 786: N-(3-(2-(азетидин-3-иламино)-6-морфолинопиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



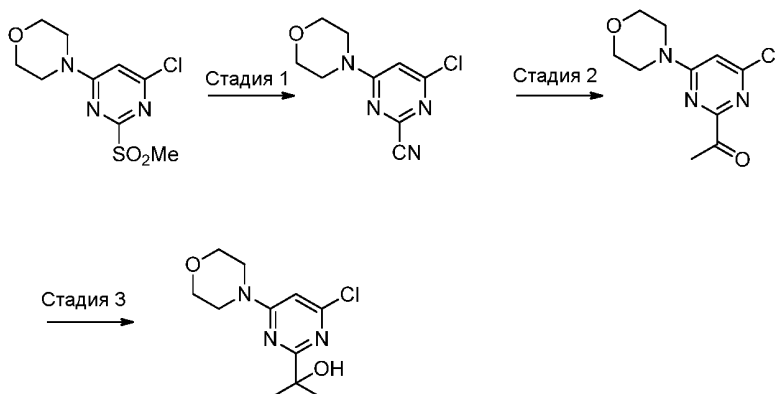
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsd>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,25-2,34 (м, 3H), 3,61-3,73 (м, 6H), 3,90-4,04 (м, 1H), 4,12-4,23 (м, 1H), 4,73-4,94 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,80-7,87 (м, 2H), 7,94-8,05 (м, 1H), 8,52-8,64 (м, 1H), 8,74-8,84 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=513,3, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 787: N-(5-(2-(азетидин-3-иламино)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифтометил)бензамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,3, комнатная температура=0,63 мин.

Синтез 2-(4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-ил)пропан-2-ола



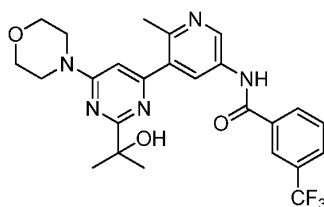
Стадия 1. К раствору натрия цианида (1,2 экв.) в 1:1 DMSO:вода (0,12М) и триэтилендиамина (0,5 экв.) добавляли 4-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)морфолин (1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Так как исходное вещество оставалось по данным LC/масс-спектрометрии, то к смеси добавляли цианид натрия (4 экв.), и так как реакционная смесь оставалась в виде суспензии, то к ней добавляли воду 1:1 вода:DMSO до тех пор, пока реакционная смесь не становилась раствором. Смесь затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Ре-

акционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрированный сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением 4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-карбонитрила с выходом 20%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=243,1, комнатная температура=0,39 мин.

Стадия 2. К раствору 4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-карбонитрила (1,0 экв.) в THF (0,024M) при -78°C добавляли 3M метилмагнийбромид в THF и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь затем доводили до температуры окружающей среды и гасили насыщенным раствором хлорида аммония, а затем разделяли между водой и этилацетатом. Отделенную органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)этанона выход 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=242,1/244, комнатная температура=0,59 мин.

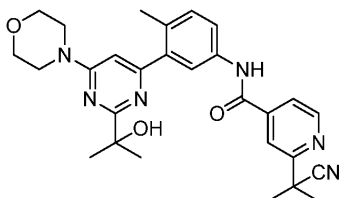
Стадия 3. К раствору 1-(4-хлор-6-морфолинопиримидина-2-ил)этанона (1 экв.) при -78°C в THF (0,33M) добавляли 3M метилмагнийбромид (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем доводили до температуры окружающей среды и гасили насыщенным раствором хлорида аммония, а затем разделяли между водой и этилацетатом. Концентрированный сырой продукт хроматографией на силикагеле и элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гептане с получением 2-(4-хлор-6-морфолинопиримидин-2-ил)пропан-2-ола с выходом 22%.

Пример 788. N-(5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



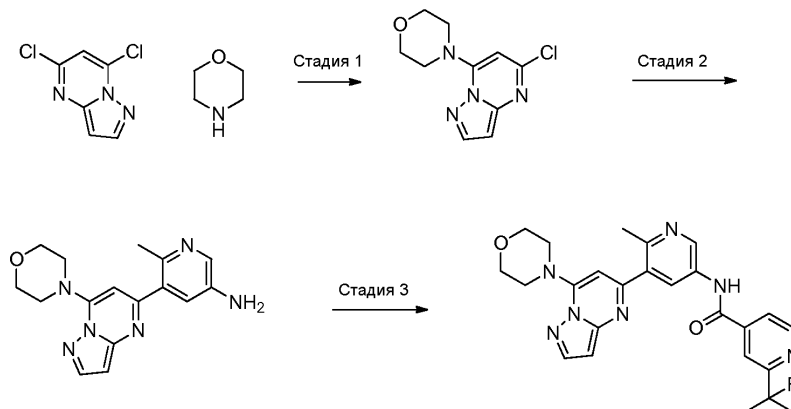
¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,44 (с, 6H), 3,56-3,87 (м, 7H), 7,00 (ушир.с, 1H), 7,70-7,82 (м, 1H), 7,91-8,02 (м, 1H), 8,17-8,35 (м, 3H), 8,82-8,88 (м, 1H), 10,68-10,76 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,3, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 789. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,1, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 790. Синтез 2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидина-5-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида



Стадия 1. К 5,7-дихлорпиразоло(1,5-а)пиримидину (1,0 экв.) в этаноле (объем: 15 мл) добавляли морфолин (1,0 экв.) и смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. По данным ЖХ-МС наблюдали 50% превращение в продукт. К реакционной смеси добавляли морфолин (1 экв.) и смесь снова нагревали в микроволновой печи в течение 10 мин при 120°C. Сырую реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили с помощью сульфата

натрия и концентрировали. Концентрированный сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане. Чистые фракции концентрировали в вакууме до 4-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина в качестве целевого продукта с выходом 90%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=239/240,8, комнатная температура=0,63 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,72-3,87 (м, 8H), 6,35-6,44 (м, 1H), 6,48-6,57 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=239/240,8, комнатная температура=0,63 мин.

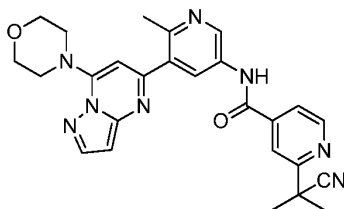
Стадия 2. К раствору 4-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина-7-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,2 экв.) в DME (0,3M) добавляли карбонат натрия (2,0 экв., 2M водный раствор) и смесь дегазировали в течение 10 мин перед добавлением аддукта PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 экв.), смесь нагревали на масляной бане в течение 3 ч при 120°C. Добавляли метанол и смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле (ISCO, 0-20% метанол в DCM). Чистые фракции концентрировали с получением 6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-амин с выходом 78%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=311,1, комнатная температура=0,42 мин.

Стадия 3. К раствору 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (1,0 экв.) в ДМФ (0,18M) добавляли гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,0 экв.), гидрат 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (1,0 экв.) и 6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разделяли между этилацетатом и водой.

Органическую фазу промывали 3× водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-100% этилацетат в гептане, затем 0-20% метанол в DCM) и снова посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил, TFA/вода). Чистые фракции нейтрализовали твердым бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида в виде белого твердого вещества с выходом 46%.

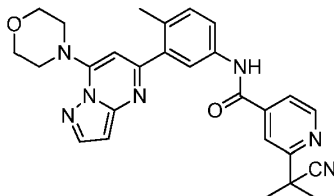
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,60-1,76 (м, 6H), 2,58-2,65 (м, 3H), 3,82 (с, 8H), 6,55-6,69 (м, 2H), 7,79-7,89 (м, 1H), 8,02-8,10 (м, 1H), 8,17-8,24 (м, 1H), 8,33-8,42 (м, 1H), 8,70-8,85 (м, 1H), 8,94-9,05 (м, 1H), 10,88-10,97 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=476,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 791. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



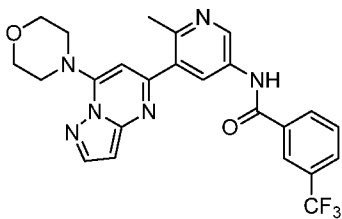
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,76 (с, 6H), 2,60-2,71 (м, 3H), 3,72-3,93 (м, 8H), 6,58-6,71 (м, 2H), 7,85-7,95 (м, 1H), 8,03-8,08 (м, 1H), 8,18-8,25 (м, 1H), 8,42-8,48 (м, 1H), 8,78-8,87 (м, 1H), 9,00-9,13 (м, 1H), 10,97-11,08 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 792. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)фенил)изоникотинамид



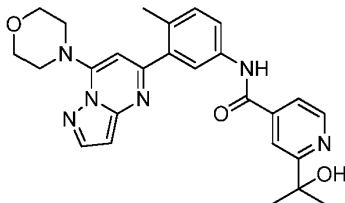
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482,2, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 793. N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



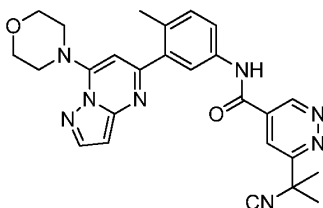
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,58-2,70 (м, 3H), 3,79-3,84 (м, 8H), 6,56-6,68 (м, 2H), 7,76-7,85 (м, 1H), 7,93-8,06 (м, 1H), 8,13 -8,23 (м, 1H), 8,26-8,37 (м, 2H), 8,39-8,46 (м, 1H), 8,98-9,09 (м, 1H), 10,80-10,91 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,4, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 794. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)фенил)изоникотинамид



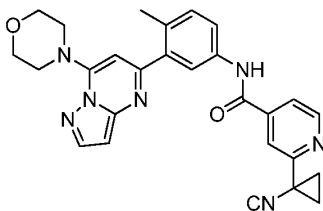
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,2, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 795. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



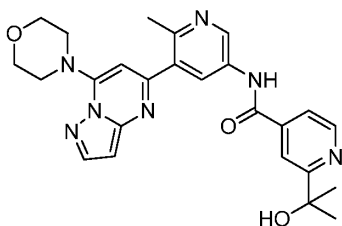
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,84 (с, 6H), 2,35-2,42 (м, 3H), 3,74-3,89 (м, 8H), 6,44-6,52 (м, 1H), 6,57-6,66 (м, 1H), 7,30-7,42 (м, 1H), 7,75-7,91 (м, 2H), 8,16-8,23 (м, 1H), 8,26-8,34 (м, 1H), 9,55-9,69 (м, 1H), 10,77-10,83 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=483,2, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 796. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)фенил)изоникотинамид



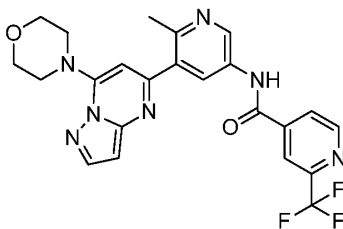
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,73-1,78 (м, 2H), 1,84-1,88 (м, 2H), 2,34-2,40 (м, 3H), 3,74-3,92 (м, 8H), 6,42-6,50 (м, 1H), 6,55-6,64 (м, 1H), 7,27-7,40 (м, 1H), 7,73-7,82 (м, 2H), 7,84-7,97 (м, 2H), 8,12-8,22 (м, 1H), 8,62-8,75 (м, 1H), 10,58-10,66 (м, 1H)), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,1, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 797. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил)изоникотинамид



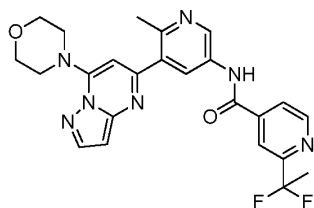
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,49 (с, 6H), 2,59-2,73 (м, 3H), 3,66-3,91 (м, 9H), 6,53-6,69 (м, 2H), 7,71-7,81 (м, 1H), 8,16-8,27 (м, 2H), 8,44-8,57 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 9,04-9,14 (м, 1H), 10,99-11,08 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,1, комнатная температура=0,5 мин.

Пример 798. N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



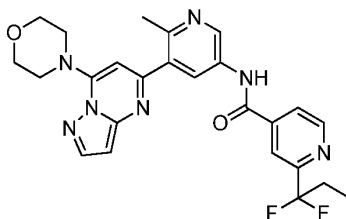
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,52-2,62 (м, 3H), 3,69-3,83 (м, 7H), 6,43-6,63 (м, 2H), 8,12-8,22 (м, 2H), 8,28-8,41 (м, 2H), 8,88-9,01 (м, 2H), 10,90-11,01 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 799. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



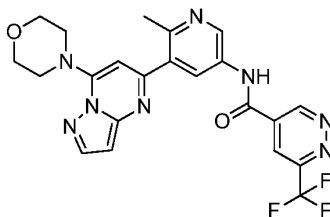
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,91-2,12 (м, 3H), 2,55-2,65 (м, 4H), 3,82 (с, 8H), 6,57-6,59 (м, 1H), 6,62-6,64 (м, 1H), 8,00-8,10 (м, 1H), 8,17-8,27 (м, 2H), 8,29-8,38 (м, 1H), 8,84-9,01 (м, 2H), 10,88-10,97 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=48 0,2, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 800. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



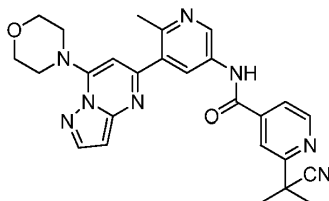
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,85-1,02 (м, 3H), 2,54-2,62 (м, 4H), 3,82 (с, 8H), 6,55-6,59 (м, 1H), 6,61-6,66 (м, 1H), 7,98-8,10 (м, 1H), 8,15-8,26 (м, 2H), 8,29-8,37 (м, 1H), 8,85-9,02 (м, 2H), 10,86-10,98 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=494,1, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 801. N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,77 (с, 8H), 6,48-6,64 (м, 2H), 8,08-8,20 (м, 1H), 8,22-8,34 (м, 1H), 8,63-8,75 (м, 1H), 8,82-8,95 (м, 1H), 9,83-9,97 (м, 1H), 11,00-11,19 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,1, комнатная температура=0,61 мин.

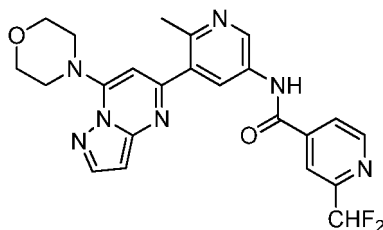
Пример 802. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,71-1,80 (м, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 2,57-2,62 (м, 3H), 3,82 (с, 8H),

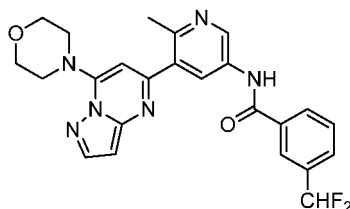
6,53-6,68 (м, 2H), 7,79-7,84 (м, 1H), 7,94-7,99 (м, 1H), 8,17-8,25 (м, 1H), 8,32-8,38 (м, 1H), 8,68-8,77 (м, 1H), 8,92-9,01 (м, 1H), 10,85-10,94 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=481,1, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 803: 2-(диформетил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



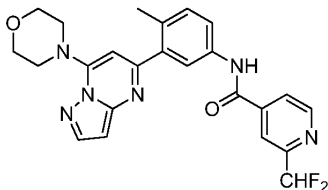
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,53-2,62 (м, 3H), 3,69-3,86 (м, 8H), 6,52-6,65 (м, 2H), 7,00-7,08 (м, 1H), 8,00-8,07 (м, 1H), 8,14-8,20 (м, 2H), 8,30-8,39 (м, 1H), 8,83-8,90 (м, 1H), 8,95-9,03 (м, 1H), 10,93-11,01 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=466,1, комнатная температура=0,6 мин.

Пример 804. 3-(Диформетил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)бензамид



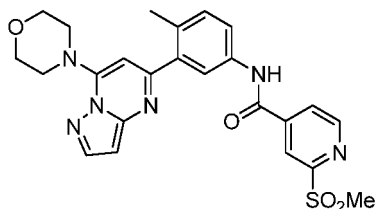
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,56-2,63 (м, 4H), 3,82 (с, 8H), 6,53-6,67 (м, 2H), 7,64-7,73 (м, 1H), 7,77-7,84 (м, 1H), 8,11-8,25 (м, 3H), 8,33-8,47 (м, 1H), 8,94-9,04 (м, 1H), 10,69-10,77 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=465,1, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 805. 2-(Диформетил)-N-(4-метил-3-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)фенил)изоникотинамид



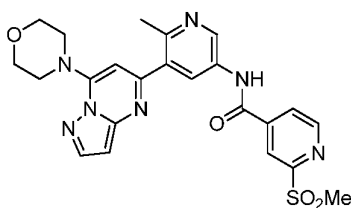
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,30-2,34 (м, 2H), 3,26-3,30 (м, 4H), 3,70-3,86 (м, 8H), 6,37-6,46 (м, 1H), 6,50-6,60 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 1H), 7,70-7,89 (м, 2H), 8,06-8,21 (м, 2H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,87-8,99 (м, 1H), 10,74-10,83 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=465,3, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 806. N-(4-метил-3-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



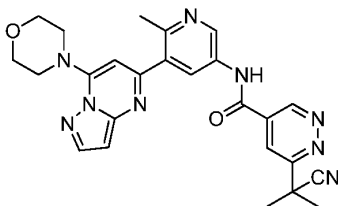
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,37 (с, 3H), 3,81 (с, 9H), 6,42-6,51 (м, 1H), 6,55-6,63 (м, 1H), 6,87-6,96 (м, 1H), 7,00-7,09 (м, 1H), 7,15-7,23 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,77-7,84 (м, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 8,03-8,09 (м, 1H), 8,14-8,22 (м, 2H), 8,85-8,93 (м, 1H), 10,64-10,73 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=493,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 807. N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



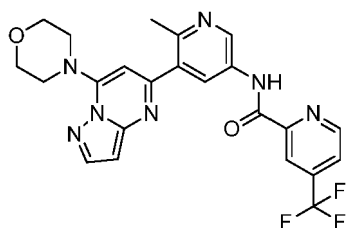
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 2,61 (с, 3H), 3,27-3,41 (м, 3H), 3,78-3,89 (м, 8H), 6,51-6,70 (м, 2H), 8,14-8,25 (м, 2H), 8,34-8,38 (м, 1H), 8,56-8,61 (м, 1H), 8,94-9,07 (м, 2H), 11,06-11,11 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=494,1$, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 808. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид



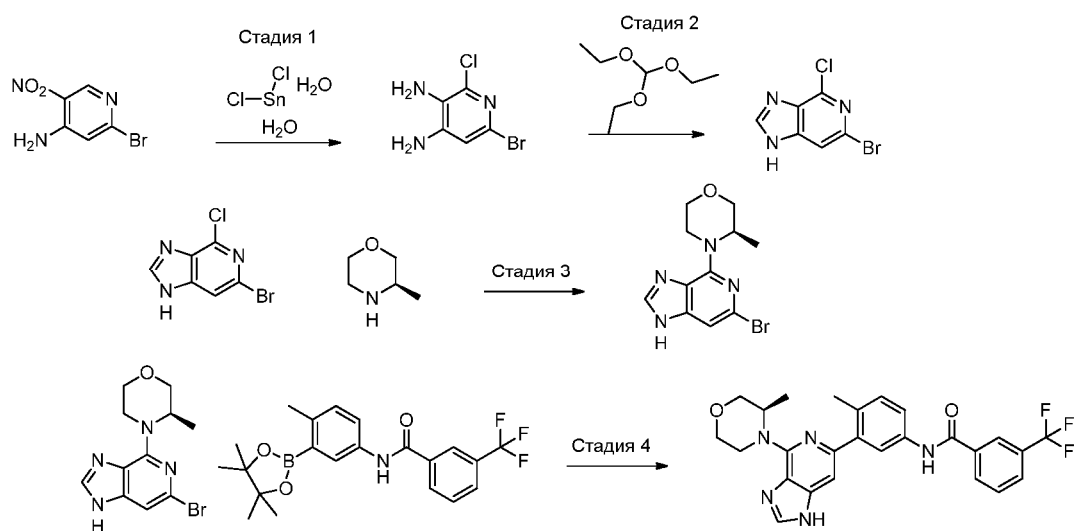
^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 1,84 (с, 6H), 2,58-2,63 (м, 3H), 3,82 (с, 8H), 6,52-6,70 (м, 2H), 8,15-8,24 (м, 1H), 8,31-8,37 (м, 2H), 8,92-8,97 (м, 1H), 9,62-9,71 (м, 1H), 11,02-11,09 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=484,2$, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 810. N-(6-метил-5-(7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид



^1H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ м.д. 2,56-2,61 (м, 3H), 3,82 (с, 8H), 6,51-6,70 (м, 2H), 8,07-8,13 (м, 1H), 8,18-8,24 (м, 1H), 8,32-8,40 (м, 1H), 8,50-8,56 (м, 1H), 8,99-9,15 (м, 2H), 11,15-11,22 (м, 1H), ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=484,1$, комнатная температура=0,7 мин.

Пример 811. (R)-N-(4-метил-3-(4-(3-метилморфолино)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. Раствор 2-бром-N-метил-5-нитро-4-пиридинамина (1,0 экв.) в конц. HCl (0,29M) в 500 мл RB нагревали до 90°C. Порциями добавляли дигидрат хлорида олова(II) (5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 90 мин и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Кислый раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, пока не оставалось приблизительно 1/4 жидкости. Смесь выливали на ледяную баню и подщелачивали (pH ~10), осторожно добавляли 50% водный раствор NaOH, при этом перемешивая. Суспензию экстрагировали EtOAc и объединенные орга-

нические экстракты сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали с получением 6-бром-2-хлорпиридин-3,4-диамина с выходом 89% в виде коричневого твердого вещества с низкой температурой плавления. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=222/224/226, комнатная температура=0,44 мин.

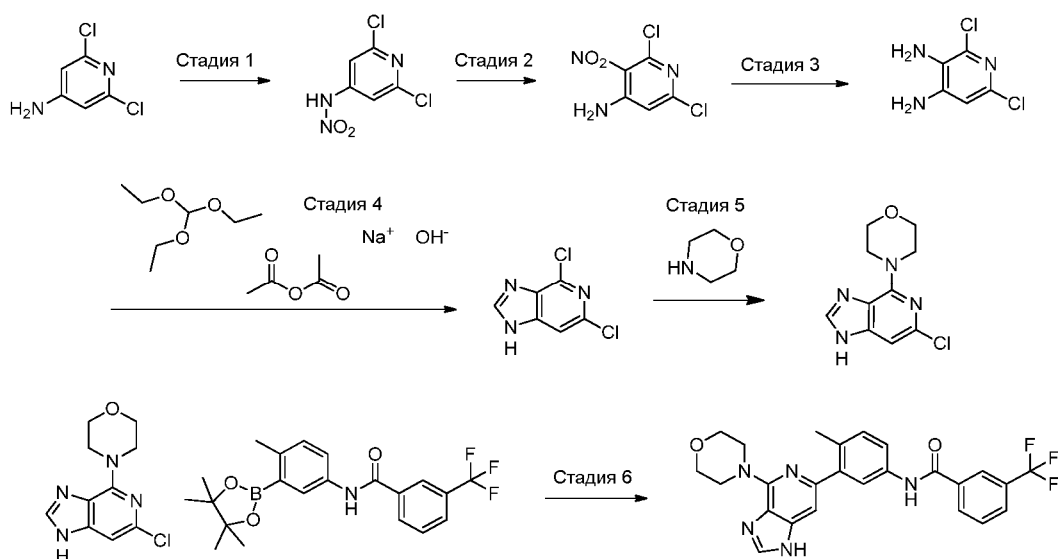
Стадия 2. К раствору 6-бром-2-хлорпиридин-3,4-диамина (1,0 экв.) в триэтил ортоформате (6,0 экв.) добавляли уксусный ангидрид (9,0 экв.) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение приблизительно 2 мин и температуру медленно повышали до 90°C и поддерживали при этой температуре в течение 6 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха, затем растворяли в водном растворе NaOH (10M, 14,0 экв.) и перемешивали при 55°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь подкисляли, используя ледяную уксусную кислоту, до pH 6. Суспензию перемешивали на ледяной бане в течение 1 ч, затем отфильтровывали и промывали небольшим количеством воды. Осадок растворяли в растворе 1:2 THF:простой эфир. Раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (4,7 г, 20,22 ммоль, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=231,9/233,9/235,9, комнатная температура=0,48 мин.

Стадия 3. 6-Бром-4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (1,0 экв.), (R)-3-метилморфолин (5,0 экв.), TEA (2,0 экв.) в NMP (1,4M) смешивали в 20 мл-овом сосуде, герметизировали и нагревали при 140°C в течение 72 ч. Реакционный сосуд оставляли нагреваться до комнатной температуры и смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-70%. Выделяли (R)-4-(6-бром-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)-3-метилморфолин в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 58%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=297/299, комнатная температура=0,65 мин.

Стадия 4. К раствору (R)-4-(6-бром-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,1M) добавляли Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/ H_2O . Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ. Получали (R)-N-(4-метил-3-(4-(3-метилморфолино)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид с выходом 12%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,17 (ушир.с, 1H), 2,26 (ушир.с, 3H), 2,60 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 3,51 (ушир.с, 1H), 3,68 (ушир.с, 2H), 3,90 (д, $J=9,39$ Гц, 1H), 5,37 (ушир.с, 1H), 6,88 (ушир.с, 1H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,57-7,83 (м, 2H), 7,91 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,14-8,29 (м, 2H), 10,28-10,47 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=496 при комнатной температуре=0,77 мин.

Пример 812. N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. Серную кислоту (отношение 3:1 с азотной кислотой) охлаждали до 0°C и порциями добавляли 2,6-дихлорпиридин-4-амин (1,0 экв.) так, чтобы добавленное количество не повышало внутреннюю температуру выше 10°C. Смесь охлаждали до -5°C и добавляли 90% дымящейся азотной кислоты (конечная концентрация 0,746M) в течение 30 мин, обеспечивая поддержание внутренней температуры при 0°C. Реакцию продолжали 2 ч при 0°C. Реакционную смесь выливали на ледяную воду и перемешивали.

вали при 0°C в течение 30 мин, затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали в воде и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали и сушили путем азеотропной отгонки с толуолом. Получали N-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)нитрамид с выходом 94% и использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=207,9/209,9, комнатная температура=0,70 мин.

Стадия 2. В колбу, содержащую серную кислоту (1M) порциями добавляли N-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)нитрамид (1,0 экв.), при этом обеспечивая повышение температуры не выше приблизительно 40°C. Реакционную смесь затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Полученная смесь была прозрачно-красной. Реакционную смесь выливали на ледяную воду и pH доводили до 9,5, добавляя 10н. раствор гидроксида натрия, а затем перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Осадок собирали фильтрацией, суспендировали в воде, перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Воду удаляли путем азеотропной отгонки с толуолом. Целевой 2,6-дихлор-3-нитропиридин-4-амин выделяли с выходом 90% и использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=207,9/209,9, комнатная температура=0,68 мин.

Стадия 3. Никель Реней (1,0 экв.) промывали водой (3 раза) и метанолом (3 раза) и затем переносили в виде взвеси в колбу, содержащую 2,6-дихлор-3-нитропиридин-4-амин (1,0 экв.) в MeOH (0,155M) в атмосфере азота. Реакционную смесь затем гидрировали в течение ночи при атмосферном давлении. Систему продували азотом и реакционную смесь фильтровали через пад из целита. Фильтрат концентрировали с получением 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамина в виде коричневого твердого вещества с выходом 96%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=179,8, комнатная температура=0,31 мин.

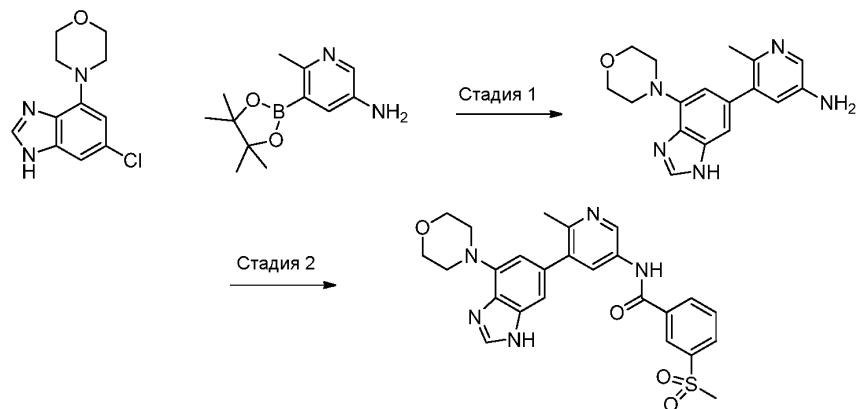
Стадия 4. 2,6-Дихлорпиридин-3,4-диамин (1,0 экв.) в триэтилортоформат (6,0 экв.) и уксусный ангидрид (9,0 экв.) в круглодонной колбе оснащали конденсатором, и смесь нагревали до 60°C, а затем температуру повышали до 90°C, и смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. ЖХ-МС показала ацетилированный продукт ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=229,8/231,7 комнатная температура=0,64 мин. Реакционную смесь концентрировали, а затем растворяли в 10% NaOH (1,0 экв.) и нагревали при 60°C в течение 30 мин, после чего наблюдали полное превращение в целевой продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали уксусной кислотой до pH 6 и смесь охлаждали до 0°C в течение 20 мин. Коричневое твердое вещество, которое образовывалось, фильтровали, а затем проводили азеотропирование с толуолом с получением 4,6-дихлор-1H-имидазо[4,5-c]пиридина с количественным выходом. Продукт использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=187,9/189,8 комнатная температура=0,45 мин.

Стадия 5. 4,6-Дихлор-1H-имидазо[4,5-c]пиридин (1,0 экв.) и морфолин (2,0 экв.) в этаноле (0,7M) перемешивали при 120°C в герметизированной пробирке в течение ночи. Некоторое количество исходного вещества все еще присутствовало, поэтому добавляли 2 экв. морфолина и реакционную смесь оставляли на 6 ч до полного завершения реакции. Охлажденную реакционную смесь концентрировали до суха. Сырой 4-(6-хлор-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=239,2 комнатная температура=0,51 мин.

Стадия 6. К раствору 4-(6-хлор-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,1 M) добавляли 2M Na₂CO₃ (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 16%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 4,15 (ушир.с, 3H), 7,08 (ушир.с, 1H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,68-7,82 (м, 2H), 7,86 (ушир.с, 1H), 7,96 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,16-8,38 (м, 2H), 10,52 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482 при комнатной температуре=0,76 мин.

Пример 813. N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)бензамид

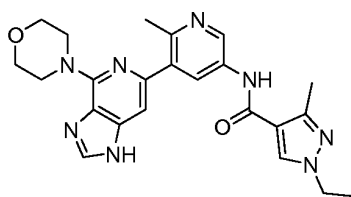


Стадия 1. К раствору 4-(6-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)морфолина (1,0 экв.), 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,2 экв.) в DME (12 мл) и 2M водному раствору Na_2CO_3 (6,00 мл) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 экв.). Полученную смесь затем дегазировали, барботируя через смесь Ag в течение 15 мин. Перемешанную смесь затем нагревали до 95°C. Через 6 ч добавляли дополнительное количество аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и продолжали кипячение с обратным холодильником в течение 22 ч. Смесь затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем фильтровали через целит, тщательно промывая EtOAc. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток затем разделяли между EtOAc и 1M NaOH. Органические слои разделяли, затем промывали 1M NaOH ($\times 2$), насыщенным соевым раствором ($\times 4$), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя от 0-12% MeOH/ CH_2Cl_2 , повышая до 17% MeOH/ CH_2Cl_2 , с получением 4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)анилина с выходом 40% в виде желто-коричневого твердого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=310,1, комнатная температура=0,37 мин.

Стадия 2. К раствору 6-метил-5-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.), 3-(метилсульфонил)бензойной кислоты (1,0 экв.) и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAT) (1,3 экв.) в DMA (0,7 мл) добавляли Et_3N (1,3 экв.). Через 5 мин добавляли EDC·HCl (1,3 экв.). Через 5 дней гомогенную реакционную смесь разбавляли DMSO и воду, затем фильтровали через фильтр 0,45 мкм и раствор очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции собирали и лиофилизили с получением N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)бензамида с выходом 26% в виде соли TFA.

^1H ЯМР (500 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 2,30 (ушир.с, 5H), 3,30 (с, 5H), 3,80 (ушир.с, 6H), 4,17 (ушир.с, 3H), 7,35 (ушир.с, 1H), 7,67-7,97 (м, 3H), 8,15 (д, $J=7,57$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=492,0 при комнатной температуре=0,58 мин.

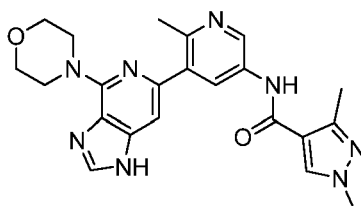
Пример 814. 1-Этил-3-метил-N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 813.

^1H ЯМР (500 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,39 (т, $J=7,25$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,80 (ушир.с, 4H), 4,10 (кв., $J=7,25$ Гц, 2H), 4,18 (ушир.с, 4H), 7,10 (ушир.с, 1H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,66 (д, $J=7,57$ Гц, 1H), 7,83 (ушир.с, 1H), 8,36 (с, 1H), 9,75 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=446,2, комнатная температура=0,57 мин.

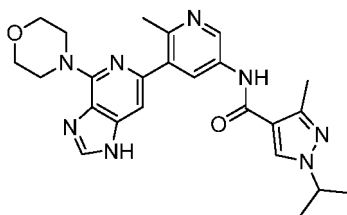
Пример 815. 1,3-Диметил-N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-

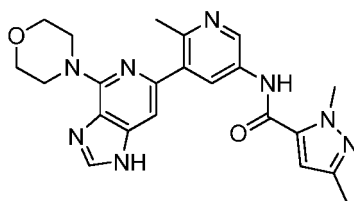
МС (масса/заряд) (M+H)=432,2, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 816. 1-Изопропил-3-метил-N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



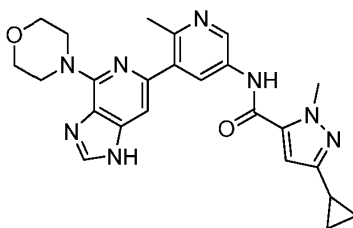
Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=460,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 817. 1,3-Диметил-N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



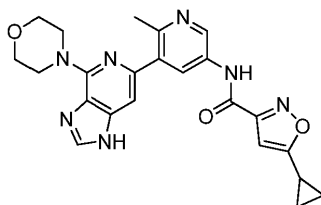
Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=432,2, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 818. 3-Циклопропил-1-метил-N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



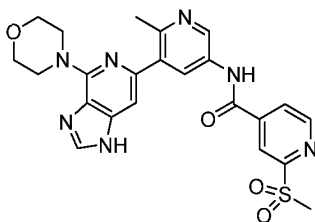
Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=458,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 820. 5-Циклопропил-N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид



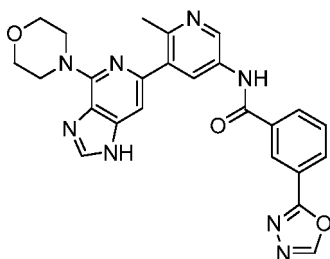
Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=445,1, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 821. N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



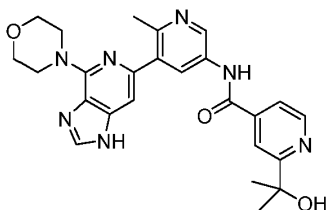
Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=493,1, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 822. N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



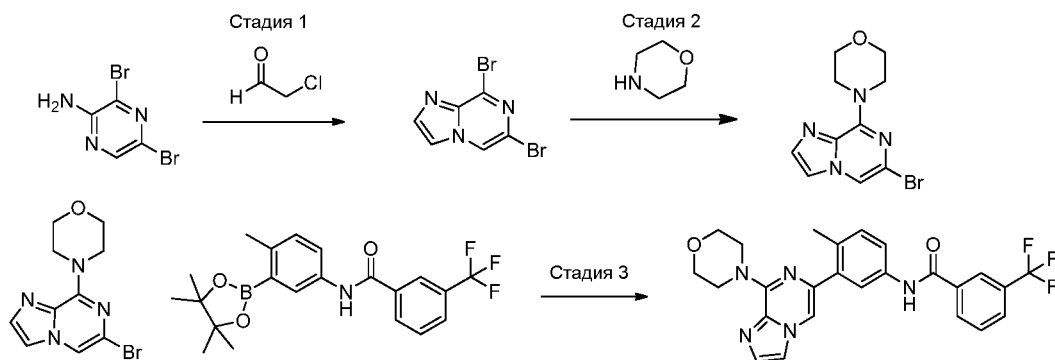
Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482,1, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 823. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 813. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,3, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 824. N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



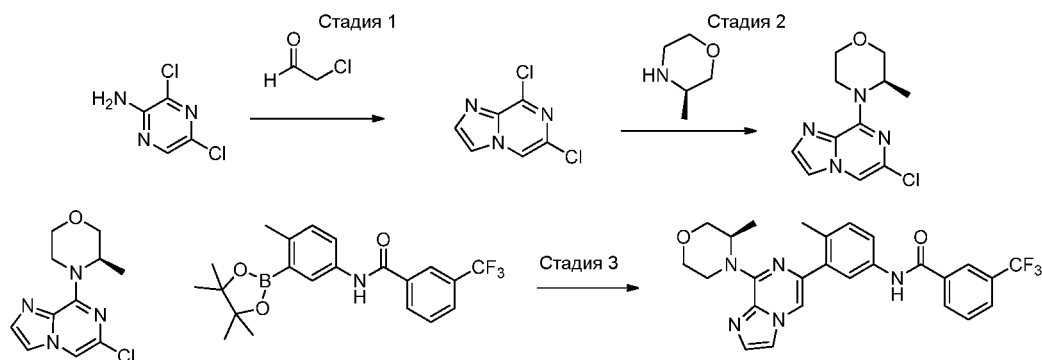
Стадия 1. К 3,5-дибромпиразин-2-амину (1,0 экв.) в ДМФ (0,4М) добавляли хлорацетальдегид 50% в воде (10,0 экв.) и смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до взвеси и сырой 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пиразин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=275,9/277,9/279,9 при комнатной температуре=0,51 мин.

Стадия 2. 6,8-Дибромимидазо[1,2-а]пиразин (1,0 экв.) и морфолин (10,0 экв.) перемешивали в герметизированном сосуде при 60°C в течение 4 ч. Сырой продукт переносили в круглодонную колбу и концентрировали досуха. Реакционную смесь очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-80%. 4-(6-Бромимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)морфолин выделяли с выходом 67%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=285 при комнатной температуре=0,69 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1М) добавляли 2М Na₂CO₃ (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 32%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 4,14-4,26 (м, 4H), 7,27 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,60 (д, J=0,78 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,92-8,02 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,21-8,33 (м, 2H), 10,40-10,54 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482 при комнатной температуре=0,88 мин.

Пример 825. (R)-N-(4-метил-3-(8-(3-метилморфолино)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



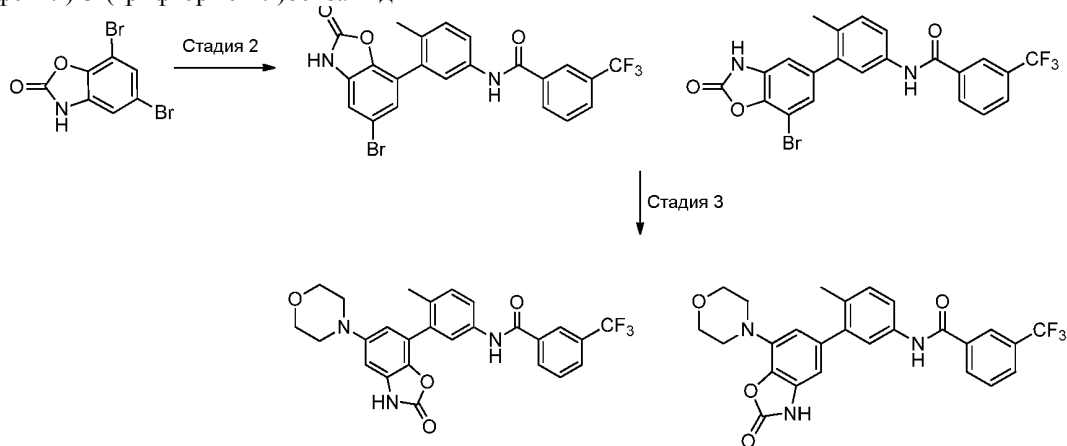
Стадия 1. К 3,5-дихлорпиазин-2-амину (1,0 экв.) в ДМФ (1,0 М) добавляли хлорацетальдегид в 50% воде (10,0 экв.) и смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до взвеси и сырой 6,8-дихлоримидазо[1,2-а]пиазин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=188/190/192 при комнатной температуре=0,46 мин.

Стадия 2. 6,8-Дихлоримидазо[1,2-а]пиазин (1,0 экв.) и (R)-3-метилморфолин (3,0 экв.) перемешивали в герметизированной пробирке при 50°C в течение 3 ч. Наблюдали некоторое количество продукта, добавляли дополнительные 2 экв. (R)-3-метилморфолина, температуру повышали до 65°C, и реакционную смесь оставляли на ночь. Сырой продукт переносили в круглодонную колбу и концентрировали до суха. Реакционную смесь очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-30%. Выделяли (R)-4-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-3-метилморфолин с выходом 97%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=253/255 при комнатной температуре=0,77 мин.

Стадия 3: К раствору (R)-4-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил) бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1 М) добавляли 2М карбонат натрия (3,0 экв.), и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 120°C. Все еще оставалось некоторое количество исходного вещества. Добавляли дополнительные 0,3 экв. N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида и 0,1 экв. палладиевого катализатора и систему продували азотом. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением (R)-N-(4-метил-3-(8-(3-метилморфолино)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил) бензамида в виде соли TFA с выходом 8%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,12-1,33 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,21-3,38 (м, 1H), 3,50 (тд, J=11,74, 2,35 Гц, 2H), 4,97 (ушир.с, 1H), 5,51 (ушир.с, 1H), 7,18-7,33 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,87-7,96 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,12-8,31 (м, 2H), 10,41 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=496 при комнатной температуре=0,88 мин.

Пример 826. N-(4-метил-3-(5-морфолино-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-7-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид и пример 827: N-(4-метил-3-(7-морфолино-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. 3,5-Дибром-2-гидроксibenзойную кислоту (1,0 экв.), триэтиламин (1,0 экв.) и дифенилфосфорилазид (1,0 экв.) суспендировали в толуоле (1,7М) и реакционную смесь нагревали при 110°C в

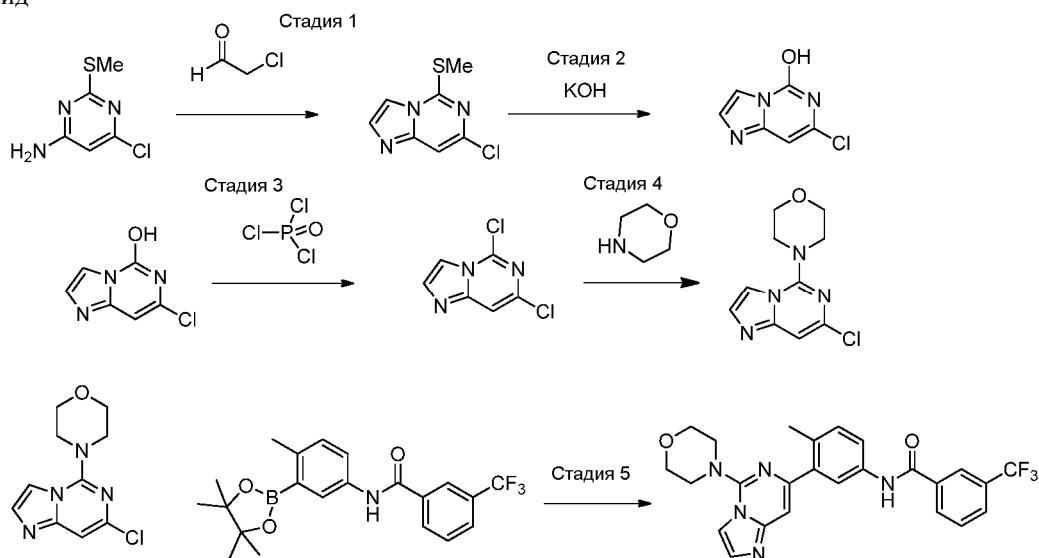
течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Выделенный органический слой дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-40%. Выделяли 5,7-дибромбензо[d]оксазол-2(3H)-он с выходом 63% в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=490/492,9/494,9, комнатная температура=0,80 мин.

Стадия 2. К раствору 5,7-дибромбензо[d]оксазол-2(3H)-она (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,68M) добавляли Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,1 экв.) и систему продували азотом еще один раз. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновую печь на 20 мин при 120°C. Сырое вещество разделяли в $H_2O/EtOAc$ и органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-50%. Реакция давала почти 1:1 отношение двух возможных продуктов (N-(3-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-7-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида и N-(3-(7-бром-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид), которые объединяли вместе в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=493,1 при комнатной температуре=1,07 и 1,08.

Стадия 3. Смесь N-(3-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-7-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида и N-(3-(7-бром-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), морфолина (4,0 экв.), прекатализатора RuPhos (0,1 экв.), 2-дициклгексилфосфино-2",6"-диизопропоксибифенила (0,1 экв.) растворяли в THF (0,055) и систему продували азотом. Добавляли HMDS (7,0 экв.) к смеси и реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли N-(4-метил-3-(5-морфолино-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-7-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид и N-(4-метил-3-(7-морфолино-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 9 и 8% соответственно. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=498 при комнатной температуре=0,84 и ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=498 при комнатной температуре=0,93.

Структурное представление является предварительным; в настоящее время нет доступных данных ЯМР.

Пример 828. N-(4-метил-3-(5-морфолиноимидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. К 6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-амину (1,0 экв.) в EtOH (0,7M) добавляли 50% хлор-ацетальдегид в воде (10,0 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. ЖХ-МС показала продукт (масса/заряд) (M+H)=200 при комнатной температуре=0,41 мин и небольшое количество исходного вещества. Реакцию оставляли еще на 40 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в DCM, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и MeOH с градиентом 0-4%. Целевой 7-хлор-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин выделяли с количественным

выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=201,9 при комнатной температуре=0,40 мин.

Стадия 2. 7-Хлор-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин (1,0 экв.) в MeOH (1,13M) и 2н. раствор гидроксида калия (3,5 экв.) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM и небольшие количества MeOH помещали на целит, концентрировали и переносили на картридж. Сырое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и MeOH с градиентом 0-13%. Выделяли 7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-ол с выходом 75%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=170 при комнатной температуре=0,23 мин.

Стадия 3. В колбу, содержащую 7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-ол (1,0 экв.), добавляли POCl₃ (13,0 экв.) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, помещали на целит и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и MeOH с градиентом 0-10%. Выделяли 5,7-дихлоримидазо[1,2-с]пиримидин с выходом 56%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=188/190 при комнатной температуре=0,49 мин.

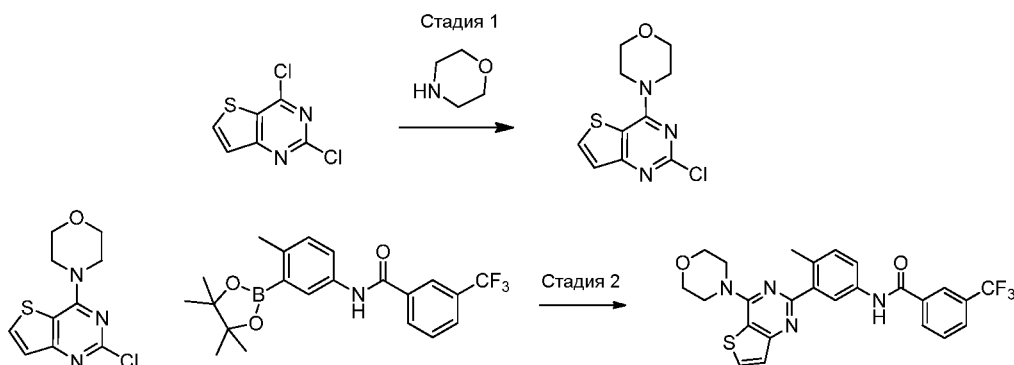
Стадия 4. В колбу, содержащую 5,7-дихлоримидазо[1,2-с]пиримидин (1,0 экв.) в смеси 3:1 DCM и MeOH (0,7M), при 0°C добавляли морфолин (4,0 экв.) и реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Через 3 ч оставалось небольшое количество исходного вещества. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч для того, чтобы обеспечить полное завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и MeOH с градиентом 0-5%. Выделяли 4-(7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)морфолин с выходом 27%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=238,9 при комнатной температуре=0,41 мин.

Стадия 5. К раствору 4-(7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 120°C. Некоторое количество исходного вещества все еще присутствовало. Добавляли дополнительные 0,1 экв. палладиевого катализатора и систему продували азотом.

Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(5-морфолиноимидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 20%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,41 (с, 3H), 2,52 (с, 1H), 3,54 (ушир.с, 4H), 3,82 (д, J=4,30 Гц, 4H), 7,33 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,71-7,83 (м, 2H), 7,97 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,03-8,10 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,23-8,35 (м, 2H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482 при комнатной температуре=0,78 мин.

Пример 829. N-(4-метил-3-(4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



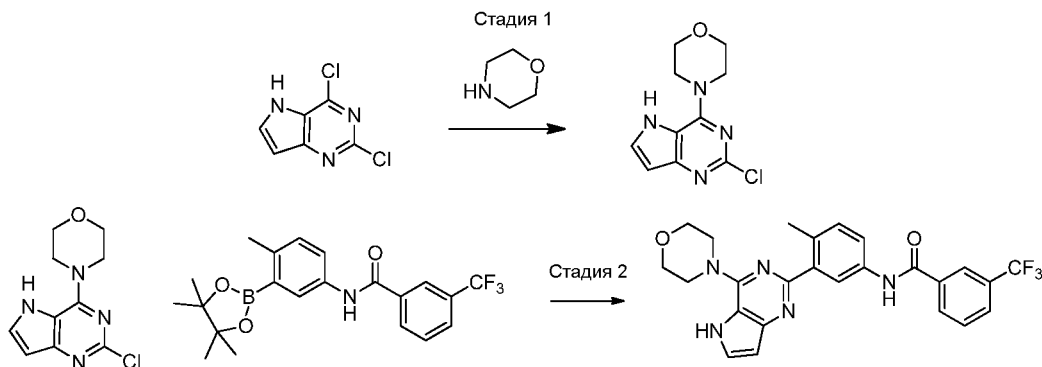
Стадия 1. 2,4-Дихлортиено[3,2-d]пиримидин (1,0 экв.) и морфолин (2,2 экв.) перемешивали в герметизированной пробирке при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя гептаном и EtOAc с градиентом 0-100%. Целевой 4-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолин выделяли с выходом 90%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=256 при комнатной температуре=0,68 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1 M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Некоторое количество исходного вещества все еще присутствовало. Сосуд помещали в микроволновой реактор еще на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(4-морфолинотиено[3,2-

d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 14%.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,67-3,71 (м, 1H), 3,75 (т, $J=4,70$ Гц, 4H), 3,82-3,88 (м, 1H), 3,97 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 7,29 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 7,68-7,82 (м, 2H), 7,91 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,19-8,29 (м, 2H), 8,33 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,51 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=499$ при комнатной температуре=0,83 мин.

Пример 830. N-(4-метил-3-(4-морфолино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

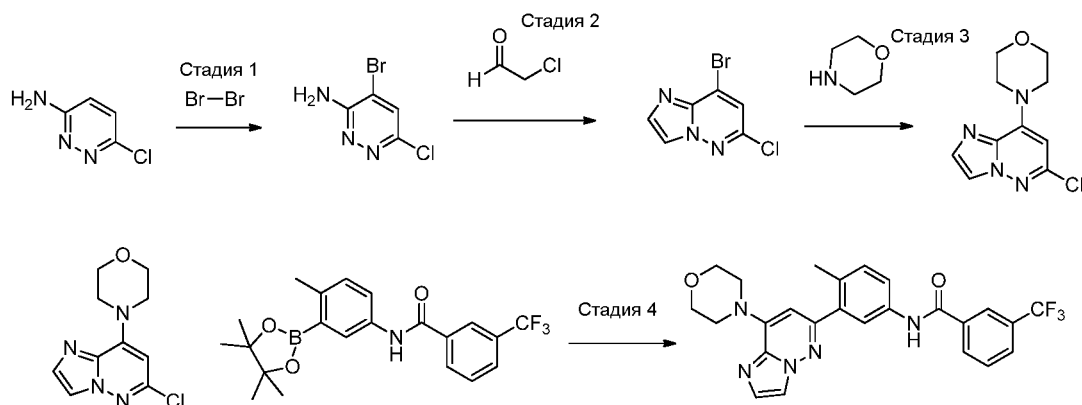


Стадия 1. К раствору 2, 4-дихлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (1,0 экв.) в THF (0,53M) добавляли морфолин (1,2 экв.), а затем DIEA (2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и сырой продукт разделяли в EtOAc/ NaHCO_3 . Органический слой выделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Целевой 4-(2-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=239$ при комнатной температуре=0,56 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(2-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C . Реакционную смесь разделяли в EtOAc/ H_2O . Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(4-морфолино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 20%.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 3,80 (т, $J=4,50$ Гц, 4H), 4,04 (ушир.с, 4H), 6,60 (ушир.с, 1H), 7,42 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,74-7,87 (м, 2H), 7,87-8,01 (м, 2H), 8,11 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,21-8,32 (м, 2H), 10,64 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=482$ при комнатной температуре=0,81 мин.

Пример 831. N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. К 6-хлорпиридазин-3-амину (1,0 экв.) и NaHCO_3 (1,84 экв.) в MeOH (2,3M) при 0°C по каплям добавляли бром (1,1 экв.) и смесь оставляли перемешиваться в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили, добавляя воду и концентрировали до осаждения твердого продукта. Смесь затем охлаждали на бане с ледяной водой, фильтровали и сушили с получением целевого 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин в виде коричневого твердого вещества с выходом 86%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=207,9/209,9/211,9$ при комнатной температуре=0,50 мин.

Стадия 2. К 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амину (1,0 экв.) в EtOH (0,48M) добавляли хлорацетальдегид 50% в воде (10,0 экв.) и смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентриро-

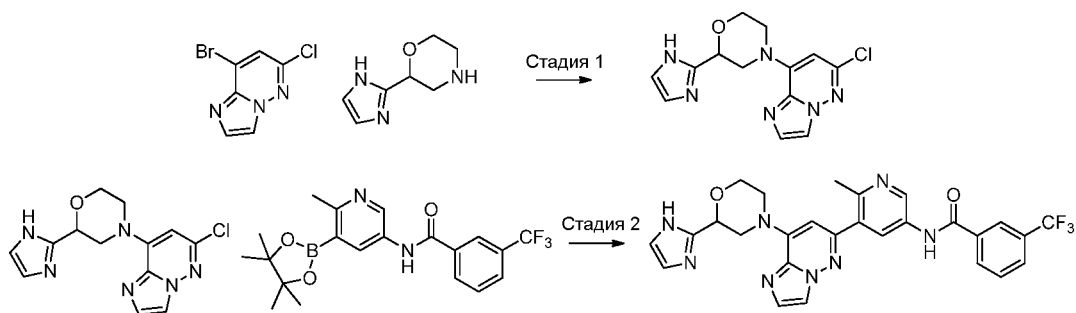
вали до коричневой взвеси и целевой 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=231,9/233,9/235,9 при комнатной температуре=0,55 мин.

Стадия 3. В колбу, содержащую 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*N*-пиридазин (1,0 экв.) в EtOH (0,650 М), добавляли морфолин (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего реакция была завершена. Растворитель удаляли в вакууме и сырой 4-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=239,1 при комнатной температуре=0,68 мин.

Стадия 4. К раствору 4-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и *N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1 М) добавляли 2М карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 120°C. Все еще оставалось некоторое количество непрореагировавшего исходного вещества, добавляли дополнительно 0,3 экв. *N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида и сосуд помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 130°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением *N*-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 20%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 0,96-1,10 (м, 5H), 2,25-2,35 (м, 3H), 3,42 (кв., J=7,04 Гц, 4H), 3,71-3,80 (м, 5H), 6,31-6,41 (м, 1H), 7,26-7,37 (м, 1H), 7,55-7,65 (м, 1H), 7,71-7,86 (м, 3H), 7,90-8,00 (м, 1H), 8,06-8,13 (м, 1H), 8,20-8,34 (м, 2H), 10,44-10,55 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=482 при комнатной температуре=0,89 мин.

Пример 832. Синтез *N*-(5-(8-(2-(1H-имидазол-2-ил)морфолино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида

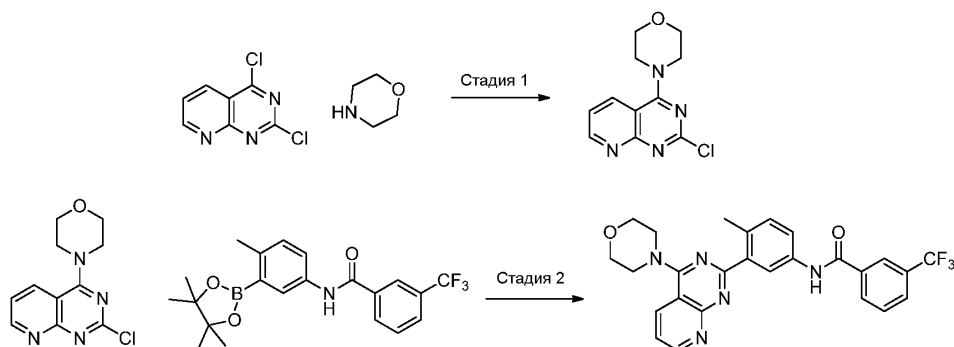


Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (1,0 экв.), бис-гидрохлорида 2-(1H-имидазол-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и триэтиламина (3,0 экв.) в NMP (0,143М) нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли 4-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-(1H-имидазол-2-ил)морфолин в виде соли TFA с выходом 14%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=304,9, комнатная температура=0,50 мин.

Стадия 2. Смесь 4-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-(1H-имидазол-2-ил)морфолина (1,0 экв.), *N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), карбоната натрия (2М, 3 экв.) и $PdCl_2(dppf)$ (0,5 экв.) в DME (0,08М) нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры органическую фазу очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации чистых фракций выделяли *N*-(5-(8-(2-(1H-имидазол-2-ил)морфолино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 3,1%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=549,2, комнатная температура=0,67 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 3,12-3,21 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,80-3,90 (м, 4H), 6,96 (д, J=1,96 Гц, 2H), 7,41 (д, J=1,96 Гц, 2H), 7,52-7,62 (м, 1H), 7,84-7,92 (м, 1H), 7,97 (ушир.с, 2H), 8,05-8,12 (м, 1H), 8,14-8,20 (м, 1H).

Пример 833. *N*-(4-метил-3-(4-морфолинопиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

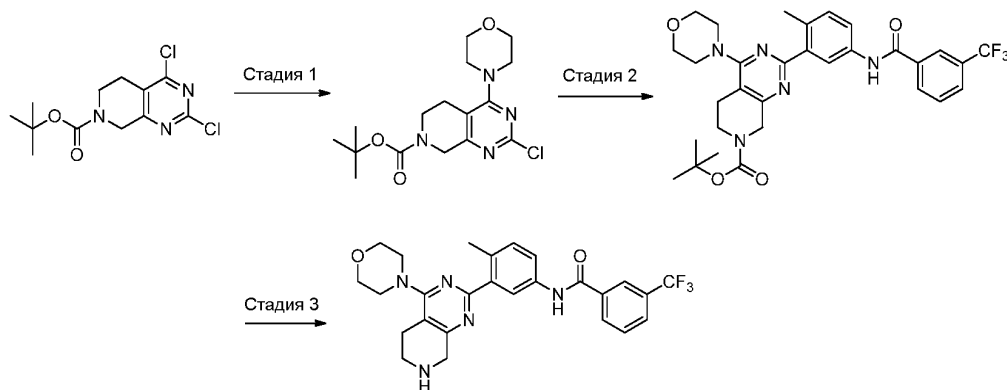


Стадия 1. В колбу, содержащую 2,4-дихлорпиридо[2,3-*d*]пиримидин (1,0 экв.) в THF (0,42M), добавляли морфолин (1,2 экв.) и DIEA (2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли в EtOAc/NaHCO₃. Органический слой выделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой 4-(2-хлорпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=251 при комнатной температуре=0,58 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(2-хлорпиридо[2,3-*d*]пиримидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1 M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(4-морфолинопиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,40-2,47 (м, 9H), 2,47 (с, 1H), 3,68-3,83 (м, 1H), 3,76 (т, J=4,50 Гц, 1H), 4,04 (ушир.с, 1H), 7,34 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,22, 4,30 Гц, 1H), 7,70-7,77 (м, 1H), 7,80 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,43 Гц, 1H), 8,12-8,32 (м, 1H), 8,61 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,93-9,05 (м, 1H), 10,58 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=494 при комнатной температуре=0,78 мин.

Пример 834. N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



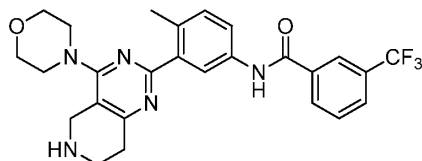
Стадия 1. В колбу, содержащую трет-бутил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (1,0 экв.) в THF (0,55M), добавляли морфолин (1,2 экв.) и DIEA (2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала один основной продукт. Реакционную смесь концентрировали и смесь использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=355 при комнатной температуре=0,82 мин.

Стадия 2. К раствору сырого трет-бутил 2-хлор-4-морфолино-5,6-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,14M) добавляли 2M раствор Na₂CO₃ (3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували азотом. Реакционную пробирку закрывали крышкой и помещали в микроволновую печь на 20 мин при 120°C. Сырое вещество разделяли в H₂O/EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 50% EtOAc в гептане. Выделяли трет-бутил 2-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-морфолино-5,6-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(8H)-карбоксилат с выходом 27%. ЖХ-МС (масса/заряд)[M+H]⁺=598 при комнатной температуре=0,89 мин.

Стадия 3. К раствору трет-бутил 2-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-морфолино-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (1,0 экв.) в DCM (0,04M) добавляли TFA (15 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток помещали в DMSO и очищали на препаративной. Выделяли N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид в виде соли TFA с выходом 68%.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,75-3,01 (м, 2H), 3,22 (с, 1H), 3,73 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,08-4,37 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67-7,83 (м, 2H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,11-8,40 (м, 3H), 9,17 (ушир.с, 2H), 10,34-10,65 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=498$ при комнатной температуре=0,57 мин.

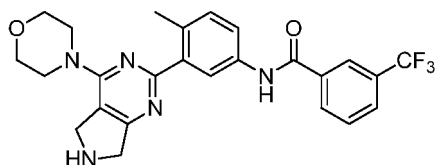
Пример 835. N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной для соединения примера 834.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,02 (т, $J=6,26$ Гц, 2H), 3,35 (д, $J=4,30$ Гц, 5H), 3,67 (д, $J=4,30$ Гц, 5H), 4,07-4,26 (м, 2H), 7,08-7,37 (м, 1H), 7,61-7,79 (м, 2H), 7,91 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,06-8,33 (м, 3H), 8,80-9,08 (м, 2H), 10,47 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=498$ при комнатной температуре=0,68 мин.

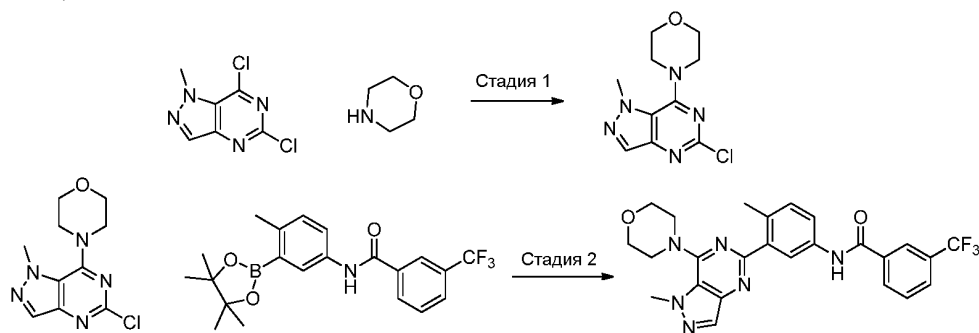
Пример 836. N-(4-метил-3-(4-морфолино-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной для соединения примера 834.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,37-2,61 (м, 11 H) 3,68 (ушир.с, 5H), 4,39 (ушир.с, 1H), 4,75 (ушир.с, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,69-7,82 (м, 1H), 7,96 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,12-8,36 (м, 1H), 9,59 (ушир.с, 1H), 10,51 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=484$ при комнатной температуре=0,72 мин.

Пример 837. N-(4-метил-3-(1-метил-7-морфолино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

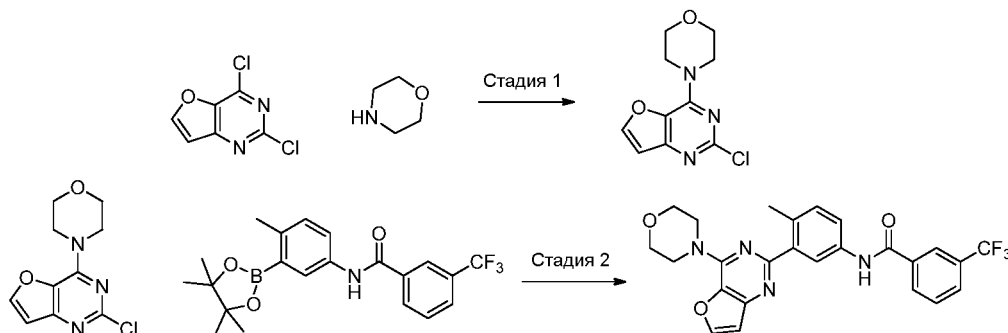


Стадия 1. В колбу, содержащую 5,7-дихлор-1-метил-3a,7a-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин (1,0 экв.) в EtOH (0,25M), добавляли морфолин (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Растворитель удаляли в вакууме, и сырой 4-(5-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=254$ при комнатной температуре=0,56 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(5-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидина-7-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C . Реакционную смесь разделяли в EtOAc/ H_2O . Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(1-метил-7-морфолино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 20%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 3,72-3,88 (м, 5H), 4,09-4,25 (м, 3H), 7,14-7,41 (м, 1H), 7,70-7,84 (м, 2H), 7,89-8,03 (м, 1H), 8,15-8,38 (м, 4H), 10,51 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497 при комнатной температуре=0,82 мин.

Пример 838. N-(4-метил-3-(4-морфолинофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

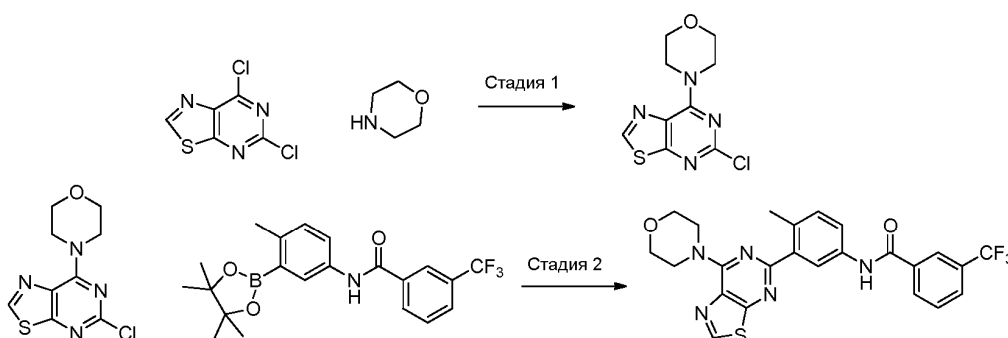


Стадия 1. В колбу, содержащую 2,4-дихлорфуоро[3,2-d]пиримидин (1,0 экв.) в EtOH (0,79M), добавляли морфолин (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой 2-хлор-4-морфолинофуоро[3,2-d]пиримидин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=240/242 при комнатной температуре=0,59 мин.

Стадия 2. К раствору 2-хлор-4-морфолинофуоро[3,2-d]пиримидина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.), и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C . Реакционную смесь разделяли в EtOAc/ H_2O . Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(4-морфолинофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,45 (с, 3H), 3,76 (т, $J=4,50$ Гц, 4H), 3,98 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 7,07 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,66-7,85 (м, 2H), 7,95 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,21-8,39 (м, 3H), 10,50 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483 при комнатной температуре=0,81 мин.

Пример 839. N-(4-метил-3-(7-морфолинотиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

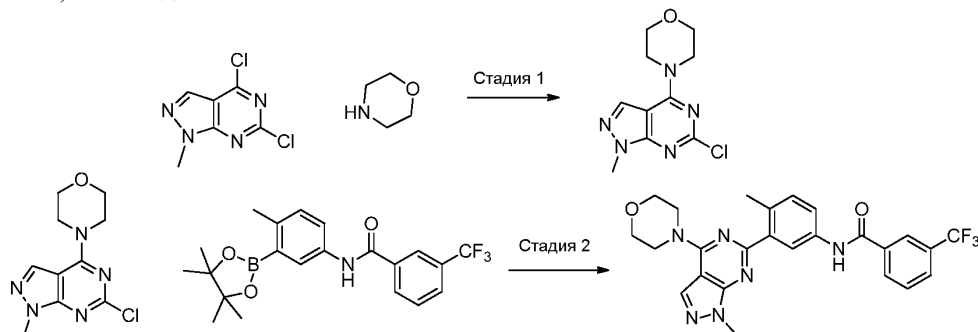


Стадия 1. В колбу, содержащую 5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидин (1,0 экв.) в EtOH (0,73M), добавляли морфолин (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой 4-(5-хлортиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=257/259 при комнатной температуре=0,70 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(5-хлортиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2M Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 125°C . Реакционную смесь разделяли в EtOAc/ H_2O . Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(7-морфолинотиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 40%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,73 (с, 1H), 2,52 (с, 1H), 3,76 (т, $J=4,50$ Гц, 4H), 4,33 (ушир.с, 3H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=8,22$, $1,96$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,24-8,35 (м, 2H), 9,26 (с, 1H),

10,52 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500 при комнатной температуре=1,02 мин.

Пример 840. N-(4-метил-3-(1-метил-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

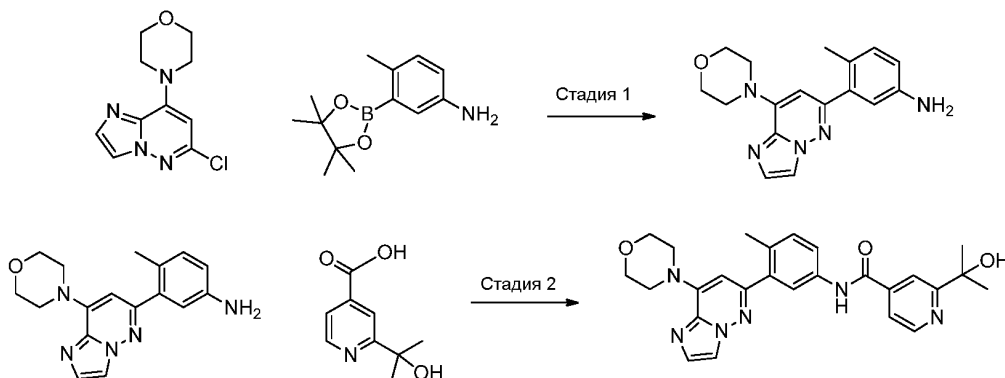


Стадия 1. В колбу, содержащую 4,6-дихлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (1,0 экв.) в EtOH (0,70M), добавляли морфолин (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой 4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=254/256 при комнатной температуре=0,60 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 125°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(4-метил-3-(1-метил-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,73 (с, 1H), 3,72-3,78 (м, 8H), 7,27 (д, J=8,22 Гц, 2H), 7,70-7,85 (м, 3H), 7,95 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,23-8,36 (м, 5H), 10,50 (с, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497 при комнатной температуре=0,93 мин.

Пример 841. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)фенил)изоникотинамид



Стадия 1. Круглодонную колбу, содержащую раствор 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) и 2M Na₂CO₃ (3,0 экв.) в DME (1,3M), продували азотом в течение 5 мин. К раствору добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,07 экв.) и систему снова продували еще 10 мин. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение ночи в атмосфере инертного газа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с нейтральной обращенной фазой, используя 40% ацетонитрил/вода, с получением 4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)анилина с выходом 60%.

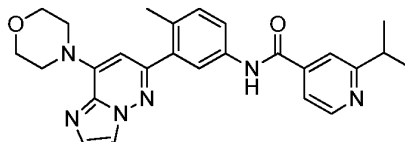
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,01-2,19 (м, 3H), 3,65-3,80 (м, 4H), 3,89-4,04 (м, 4H), 4,96 (с, 2H), 6,24 (с, 1H), 6,55 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 6,61 (д, J=2,35 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,54 (д, J=0,78 Гц, 1H), 8,03 (д, J=0,78 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=310 при комнатной температуре=0,42 мин.

Стадия 2. К круглодонной колбе, содержащей раствор 4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)анилина (1,0 экв.) и 2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (1,1 экв.) в ДМФ (3,9M), добавляли HATU (1,1 экв.) и DIEA (3,0 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экст-

рагировали EtOAc/H₂O. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали на колонке с нейтральной обращенной фазой, используя 40% ацетонитрил/вода, с получением 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)фенил)изоникотинамида с выходом 64%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,39-1,54 (м, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,30 (с, 6H), 3,69-3,84 (м, 4H), 3,93-4,10 (м, 4H), 5,34 (с, 1H), 6,34 (с, 1H) 7,32 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,17 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 7,75-7,86 (м, 2H), 8,08 (д, J=0,78 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,66 (д, J=4,70 Гц, 1H), 10,40-10,66 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473 при комнатной температуре=0,58 мин.

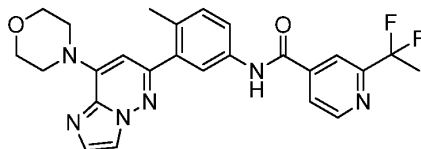
Пример 842. 2-Изопропил-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной, например, в примере 841.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,28 (д, J=6,65 Гц, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,15 (спт, J=6,91 Гц, 1H), 3,70-3,80 (м, 5H), 6,36 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,71-7,86 (м, 4H), 7,99-8,17 (м, 1H), 8,55-8,86 (м, 1H), 10,53 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=457,3 при комнатной температуре=0,59 мин.

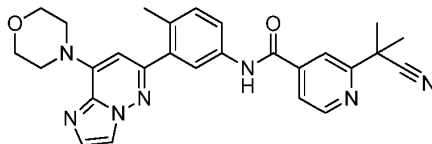
Пример 843. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной, например, в примере 841.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,03 (т, J=19,17 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,76 (д, J=4,30 Гц, 5H), 3,99 (д, J=4,70 Гц, 8H), 6,36 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,75-7,85 (м, 2H), 8,02 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,73-9,01 (м, 1H), 10,55-10,80 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=479,3 при комнатной температуре=0,74 мин.

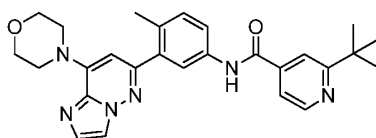
Пример 844. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной для соединения примера 842.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,67-1,75 (м, 6H), 2,26 (с, 4H), 3,66-3,76 (м, 4H), 3,95 (д, J=4,30 Гц, 4H), 6,30 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,70-7,76 (м, 2H), 7,80 (д, J=4,70 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,53 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482 при комнатной температуре=0,74 мин.

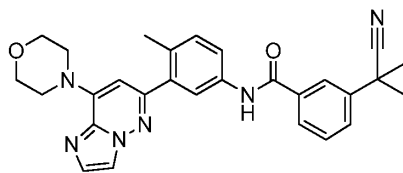
Пример 845. 2-(трет-Бутил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной, например, в примере 841.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,31 (с, 9H), 2,25 (с, 3H), 3,58-3,77 (м, 5H), 6,32 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,65 (д, J=3,91 Гц, 1H), 7,70-7,78 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,46 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=471 при комнатной температуре=0,63 мин.

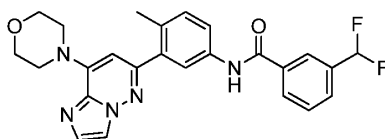
Пример 846. 3-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)фенил)бензамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной, например, в примере 841.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,69-1,78 (м, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,71-3,81 (м, 4H), 3,94-4,01 (м, 5H), 6,38 (с, 1H), 7,31 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,54-7,63 (м, 2H), 7,73 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,76-7,83 (м, 2H), 7,93 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 10,34 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=481 при комнатной температуре=0,78 мин.

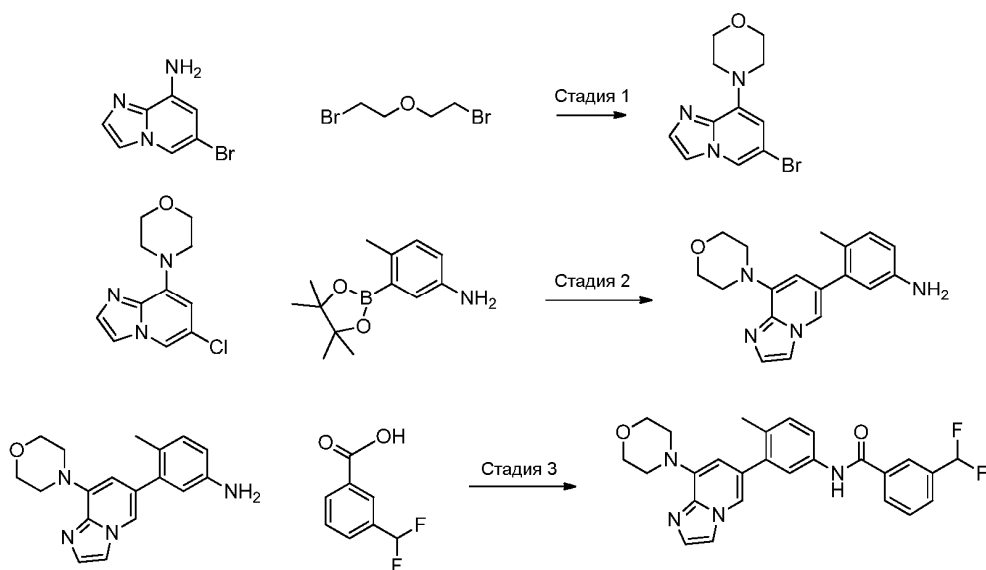
Пример 847. 3-(Диформетил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)фенил)бензамид



Это соединение получали, следуя методике, описанной, например, в примере 841.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 3,95-4,04 (м, 5H), 6,38 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,96-7,28 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,74-7,86 (м, 3H), 8,01-8,23 (м, 3H), 10,35-10,55 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=464 при комнатной температуре=0,77 мин.

Пример 848. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. К раствору 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-амина (1,0 экв.) в ДМФ (2,4М) добавляли NaN (3,0 экв.) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,5 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили, добавляя по каплям воду. Твердое вещество осаждалось, его фильтровали и водный слой снова дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок и продукт экстракции объединяли с получением целевого 4-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)морфолина с выходом 56%, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=284 при комнатной температуре=0,38 мин.

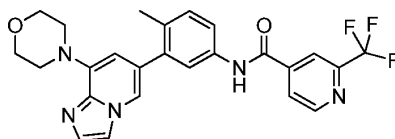
Стадия 2. К раствору 4-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)анилина (1,0 экв.) в DME (0,07M) добавляли 2M Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. К раствору добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Некоторое количество бороната эфира все еще присутствовало, поэтому добавляли дополнительные 0,5 экв. 4-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)морфолина и сосуд помещали в микроволновой реактор еще на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/ H_2O .

Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до EtOAc в гептане 100%. 4-Метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)анилин получали с выходом 61%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=309$ при комнатной температуре=0,37 мин.

Стадия 3. К раствору 4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)анилина (1,0 экв.), 3-(дифторметил)бензойной кислоты (1,0 экв.) и DIEA (2,0 экв.) в ДМФ (0,1М) добавляли HATU (1,1 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой и осадок удаляли фильтрацией. Твердый продукт растворяли в DCM и очищали на колонке с силикагелем, используя гептан для EtOAc в гептане 85%. Получали 3-(дифторметил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)бензамид с выходом 76%.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 3,54 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 3,75-3,84 (м, 4H), 6,38 (с, 1H), 6,98-7,27 (м, 1H), 7,30 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,64-7,80 (м, 4H), 7,89 (с, 1H), 8,06-8,23 (м, 3H), 10,26-10,51 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=463,2$ при комнатной температуре=0,76 мин.

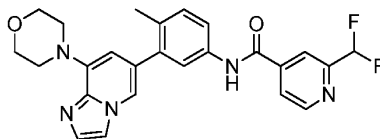
Пример 849. N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя той же методике, которая описана, например, в примере 848. Сырое вещество очищали ВЭЖХ и выделяли продукт в виде соли TFA с выходом 71%.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,22 (с, 3H), 3,20 (ушир.с, 4H), 3,74-3,84 (м, 4H), 6,97-7,15 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,00 (ушир.с, 1H), 8,06-8,22 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,45 (ушир.с, 1H), 8,93 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,70 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=482,2$ при комнатной температуре=0,74 мин.

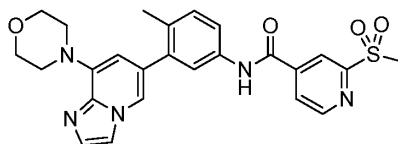
Пример 850. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя той же методике, которая описана, например, в примере 848.

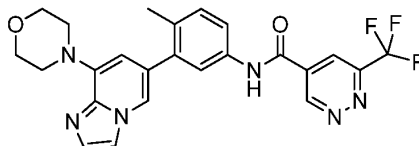
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,54 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 3,71-3,85 (м, 4H), 6,37 (с, 1H), 6,88-7,23 (м, 1H), 7,32 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,04 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,89 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,64 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=464,4$ при комнатной температуре=0,68 мин.

Пример 851. N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя той же методике, которая описана, например, в примере 848. Сырое вещество очищали ВЭЖХ и выделяли продукт в виде соли TFA с выходом 37%. ^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,24 (ушир.с, 4H), 3,30-3,37 (м, 4H), 3,79-3,90 (м, 4H), 7,04-7,23 (м, 1H), 7,39 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 8,08 (ушир.с, 1H), 8,17-8,29 (м, 2H), 8,51 (с, 2H), 8,99 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=492,2$ при комнатной температуре=0,61 мин.

Пример 852. N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

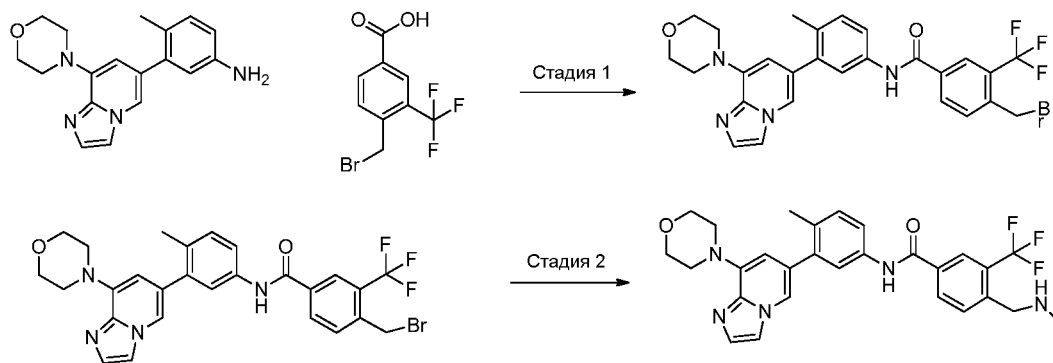


Это соединение получали, следуя той же методике, которая описана, например, в примере 848. Сы-

рое вещество очищали ВЭЖХ и выделяли продукт в виде соли TFA с выходом 36%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,27 (с, 6H), 3,26 (ушир.с, 8H), 3,78-3,90 (м, 7H), 7,08 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,05 (ушир.с, 1H), 8,23 (ушир.с, 1H), 8,49 (ушир.с, 1H), 8,66 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 9,90 (д, $J=1,56$ Гц, 1H) 10,92 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,2 при комнатной температуре=0,69 мин.

Пример 853. N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамид

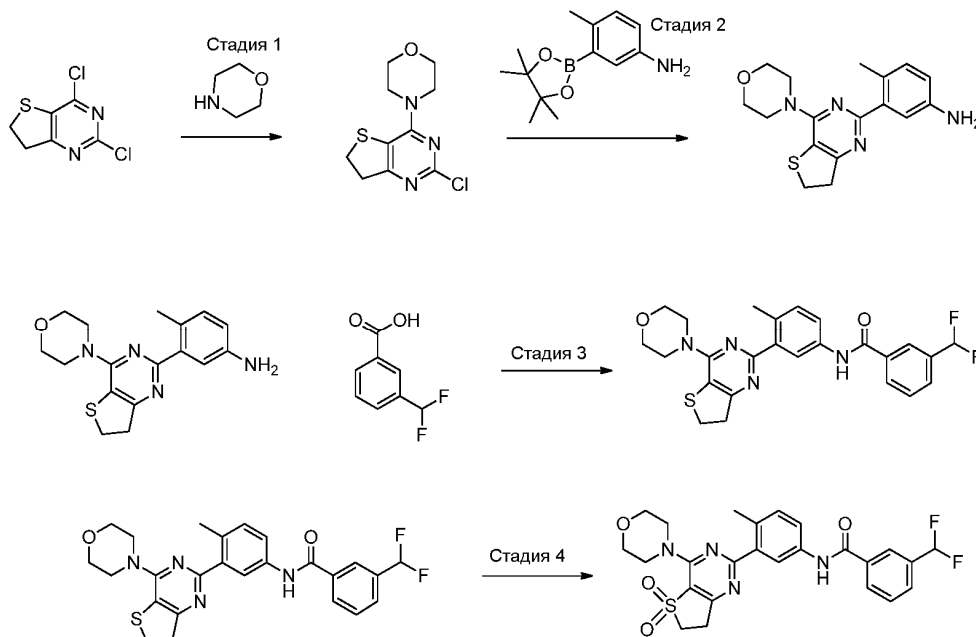


Стадия 1. К раствору 4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)анилина (1,0 экв.), 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,0 экв.) и EDC·HCl (1,0 экв.) в ДМФ (0,1М) добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (1,0 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой и осадок удаляли фильтрацией. Твердый продукт сушили и использовали как есть в следующей стадии.

Стадия 2. К раствору 4-(бромметил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) добавляли метиламин 2М в THF (70 экв.) и сосуд герметизировали и нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением целевой N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамидом в виде соли TFA с выходом 53%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 2,71 (ушир.с, 3H), 3,30 (ушир.с, 4H), 3,79-3,87 (м, 4H), 4,38 (ушир.с, 2H), 7,36 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,96 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 8,29-8,38 (м, 2H), 8,43 (ушир.с, 1H), 9,08 (ушир.с, 2H), 10,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=524 при комнатной температуре=0,59 мин.

Пример 854. 3-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,5-диоксидо-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)бензамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 2,4-дихлор-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин (1,0 экв.) в EtOH (0,48М), добавляли морфолин (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и сырой 4-(2-хлор-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был

количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=254/258 при комнатной температуре=0,68 мин.

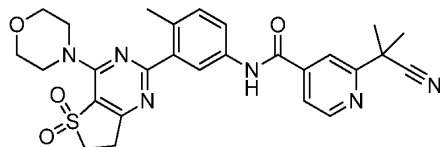
Стадия 2. Круглодонную колбу, содержащую раствор 4-(2-хлор-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) и 2M Na₂CO₃ (3,0 экв.) в DME (1,3M), продували азотом в течение 5 мин. К раствору добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,07 экв.) и систему снова продували еще 10 мин. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение ночи в атмосфере инертного газа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 100% EtOAc в гептане, с получением 4-метил-3-(4-морфолино-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)анилина с выходом 41%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=329 при комнатной температуре=0,44 мин.

Стадия 3. К раствору 4-метил-3-(4-морфолино-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидина-2-ил)анилина (1,0 экв.), 3-(дифторметил)бензойной кислоты (1,0 экв.) и DIEA (2,0) в ДМФ (0,17M) добавляли HATU (1,1 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную колбу охлаждали на ледяной бане и к ней добавляли по каплям воду. Образовывался осадок, который удаляли фильтрацией и получали дополнительное количество продукта экстракцией фильтрата с помощью EtOAc и концентрированием его досуха. Твердый продукт и продукт экстракции очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 60% гептан EtOAc. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483 при комнатной температуре=0,81 мин.

Стадия 4. К раствору 3-(дифторметил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидина-2-ил)фенил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,03M) порциями добавляли mCPBA (2,2 экв.) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали трижды 0,5M водным раствором Na₂CO₃. Смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 80% EtOAc в гептане, с получением 3-(дифторметил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,5-диоксидо-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)бензамида с выходом 45%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,32 (т, J=7,24 Гц, 2H), 3,56-3,74 (м, 6H), 3,82-3,98 (м, 4H), 6,93-7,23 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,58-7,67 (м, 1H), 7,73 (д, J=7,43 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 8,04-8,14 (м, 2H), 8,17 (д, J=1,96 Гц, 1H), 10,29-10,53 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515 при комнатной температуре=0,89 мин.

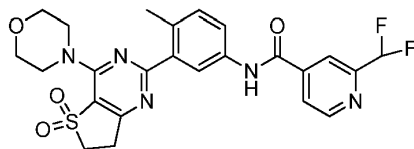
Пример 855. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,5-диоксидо-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя той же методике, которая описана, например, в примере 855.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,60-1,91 (м, 6H), 3,36 (т, J=7,24 Гц, 2H), 3,57-3,81 (м, 6H), 3,87-4,06 (м, 4H), 7,22-7,42 (м, 1H), 7,80-7,90 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,09-8,30 (м, 1H), 8,68-8,90 (м, 1H), 10,51-10,73 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=533 при комнатной температуре=0,81 мин.

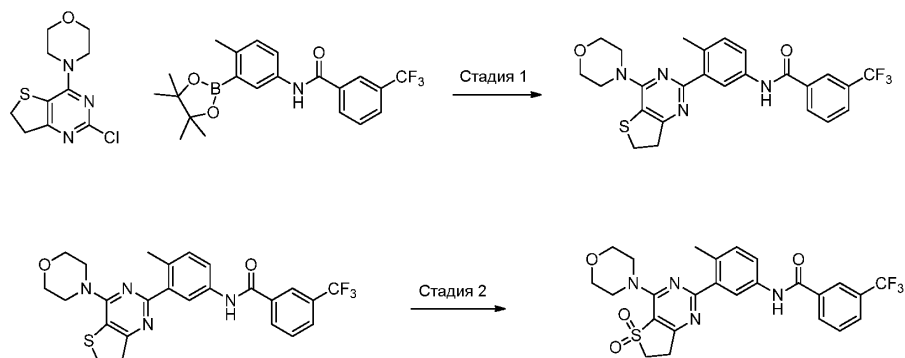
Пример 856. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,5-диоксидо-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя той же методике, которая описана, например, в примере 855.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,60-3,73 (м, 7H), 3,91 (т, J=4,50 Гц, 4H), 6,84-7,17 (м, 1H), 7,27 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,17 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,84 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,56-10,77 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516 при комнатной температуре=0,78 мин.

Пример 857. N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,5-диоксидо-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

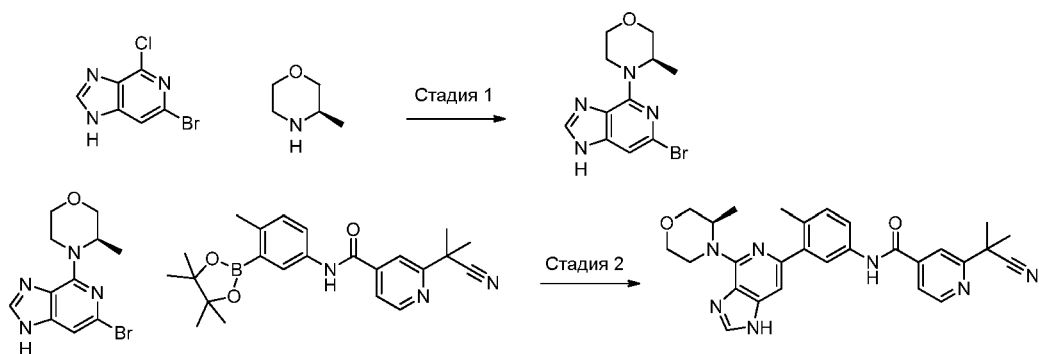


Стадия 1. К раствору 4-(2-хлор-6,7-дигидротиено[3,2-*d*]пиримидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и *N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил) бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1М) добавляли 2М Na₂CO₃ (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 120°C. Присутствовало некоторое количество исходного эфира бороновой кислоты, поэтому добавляли дополнительные 0,5 экв. 4-(2-хлор-6,7-дигидротиено[3,2-*d*]пиримидина-4-ил)морфолина и сосуд помещали в микроволновую печь на 30 мин при 100°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 35% EtOAc в гептане, с получением *N*-(4-метил-3-(5-морфолиноимидазо[1,2-*c*]пиримидин-7-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 39%. ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=501 при комнатной температуре=0,82 мин.

Стадия 2. К раствору *N*-(4-метил-3-(5-морфолиноимидазо[1,2-*c*]пиримидина-7-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,02М) порциями добавляли *m*CPBA (2,2 экв.) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM и трижды промывали 0,5М водным раствором Na₂CO₃. Смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта в виде белого твердого вещества. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 50% EtOAc в гептане, с получением *N*-(4-метил-3-(4-морфолино-5,5-диоксидо-6,7-дигидротиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 85%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 3,32 (с, 2H), 3,39 (т, J=7,25 Гц, 2H), 3,69-3,79 (м, 6H), 3,99 (т, J=4,57 Гц, 4H), 7,33 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,72 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,35, 2,05 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,57 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,89 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,88 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 10,45-10,77 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (М+Н)=533 при комнатной температуре=0,90 мин.

Пример 858. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(4-(3-метилморфолино)-1H-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-ил)фенил)изоникотинамид

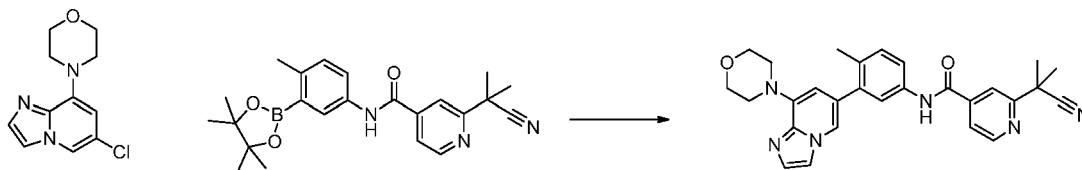


Стадия 2. К раствору (R)-4-(6-бром-1H-имидазо[4,5-*c*]пиридин-4-ил)-3-метилморфолина (1,0 экв.) и 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) в DME (0,1М) добавляли 2М Na₂CO₃ (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ. Получали (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(4-(3-метилморфолино)-1H-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-ил)фенил)изоникотинамид с выходом 24%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,11-1,48 (м, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,29 (ушир.с, 3H), 2,65 (д, J=1,57 Гц, 1H), 3,74 (ушир.с, 2H), 3,96 (д, J=8,61 Гц, 1H), 5,41 (ушир.с, 1H), 7,32 (ушир.с, 1H), 7,72 (ушир.с, 1H), 7,79-7,89 (м, 2H), 7,95-8,04 (м, 1H), 8,80 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,44-10,69 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд)

(M+H)=496 при комнатной температуре=0,67 мин.

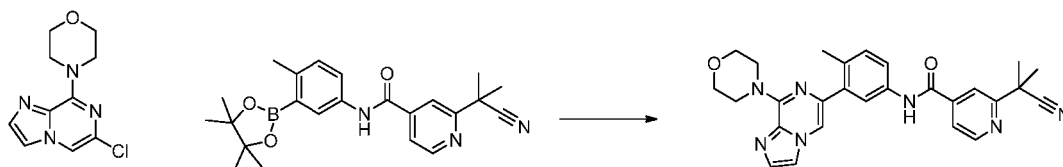
Пример 859. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)изоникотинамид



К раствору 4-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) в DME (0,1 М) добавляли 2М Na₂CO₃ (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 27%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,68 (с, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,99 (ушир.с, 4H), 7,20 (ушир.с, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,42-7,48 (м, 1H), 7,68 (д, J=4,30 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,07 (ушир.с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,72 (д, J=4,70 Гц, 1H), 10,36 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=481 при комнатной температуре=0,67 мин.

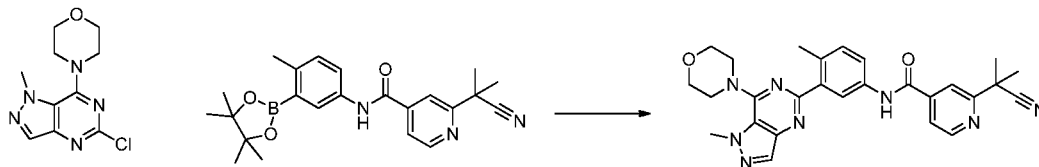
Пример 860. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)фенил)изоникотинамид



К раствору 4-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) в DME (0,1 М) добавляли 2М Na₂CO₃ (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)фенил)изоникотинамида в виде соли TFA в выходом 23%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,69-1,83 (м, 6H), 2,36 (с, 3H), 3,74 (т, J=4,50 Гц, 4H), 4,20 (ушир.с, 4H), 7,29 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,35 Гц, 2H), 7,94-8,04 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,79 (д, J=4,70 Гц, 1H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482 при комнатной температуре=0,74 мин.

Пример 861. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-7-морфолино-1H-пиазоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)изоникотинамид

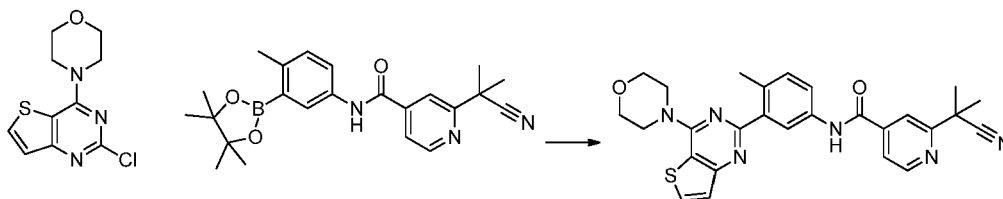


К раствору 4-(5-хлор-1-метил-1H-пиазоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)морфолина (1,0 экв.) и 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) в DME (0,1М) добавляли 2М карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 15 мин при 125°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-7-морфолино-1H-пиазоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 22%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,70-1,79 (м, 6H), 3,59 (ушир.с, 5H), 4,19 (с, 3H), 7,31 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,87 (д, J=4,30 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,21 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=497 при комнатной температу-

ре=0,71 мин.

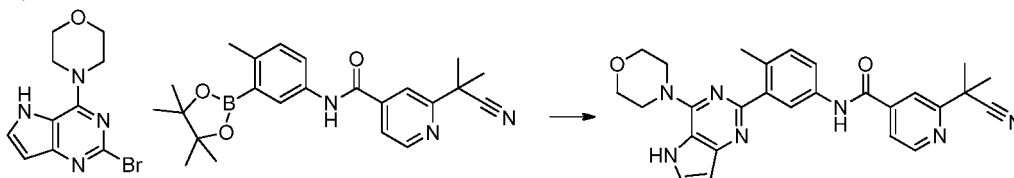
Пример 862. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамид



К раствору 4-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) в DME (0,1 М) добавляли 2М карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 19%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 3,76-3,85 (м, 5H), 3,96-4,07 (м, 4H), 7,34 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,51 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,78-7,89 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,14 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,80 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,64 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=499 при комнатной температуре=0,72 мин.

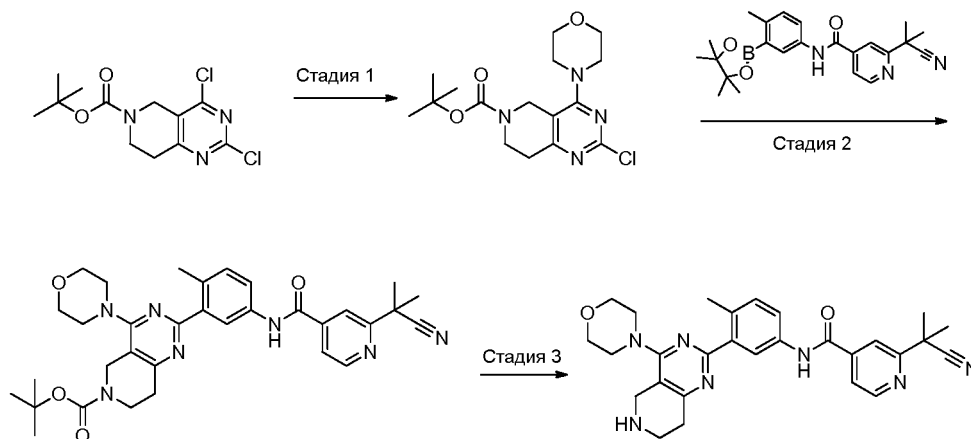
Пример 863. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамид



К раствору 4-(2-бром-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоникотинамида (1,0 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2М карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 125°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил) изоникотинамида в виде соли TFA с выходом 45%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,34-2,43 (м, 3H), 3,81 (д, J=4,30 Гц, 4H), 4,04 (ушир.с, 4H), 6,61 (ушир.с, 1H), 7,44 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,78-7,88 (м, 2H), 7,89-7,97 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,81 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,74 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482 при комнатной температуре=0,70 мин.

Пример 864. трет-Бутил 2-(5-(2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамидо)-2-метилфенил)-4-морфолино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат



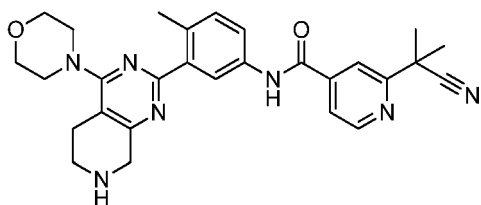
Стадия 2. К раствору трет-бутил 2-хлор-4-морфолино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-

(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DME (0,14M) добавляли 2M раствор Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували азотом. Реакционную пробирку закрывали крышкой и помещали в микроволновую печь на 20 мин при 120°C . Сырое вещество разделяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 50% EtOAc в гептане. Выделяли трет-бутил 2-(5-(2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамидо)-2-метилфенил)-4-морфолино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат с выходом 35%. ЖХ-МС (масса/заряд) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598$ при комнатной температуре=1,03 мин.

Стадия 3. К раствору трет-бутил 2-(5-(2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамидо)-2-метилфенил)-4-морфолино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (1,0 экв.) в DCM (0,04M) добавляли TFA (15 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток помещали в DMSO и очищали на препаративной. Выделяли 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамид в виде соли TFA с выходом 75%.

^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 3,03 (т, $J=6,26$ Гц, 2H), 3,40-3,53 (м, 7H), 3,71 (д, $J=4,30$ Гц, 5H), 4,24 (ушир.с, 3H), 7,39 (дд, $J=8,22, 1,56$ Гц, 1H), 7,81-7,91 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,48 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,08 (ушир.с, 2H), 13,31 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=498$ при комнатной температуре=0,57 мин.

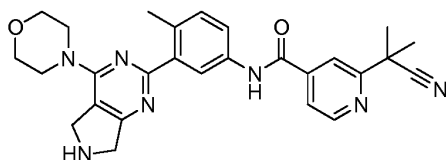
Пример 865. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали следуя методике синтеза, описанной, например, в примере 864.

^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,63-1,85 (м, 6H), 2,37 (с, 3H), 2,79-2,91 (м, 2H), 3,50 (д, $J=4,30$ Гц, 5H), 3,70 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 4,24 (ушир.с, 2H), 5,74 (с, 1H), 7,38 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,16 (ушир.с, 2H), 13,07 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=498$ при комнатной температуре=0,77 мин.

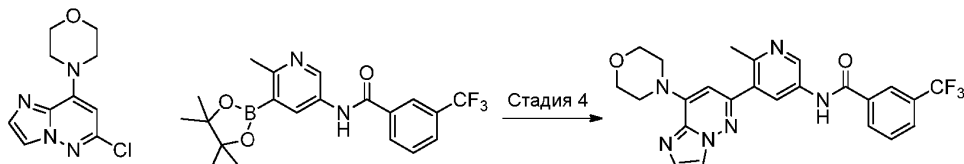
Пример 866. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(4-морфолино-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)изоникотинамид



Это соединение получали следуя методике синтеза, описанной, например, в примере 864.

^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 1,63-1,76 (м, 6H), 2,47 (с, 1H), 4,02 (ушир.с, 1H), 4,34 (ушир.с, 2H), 4,70 (ушир.с, 2H), 7,25 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 7,88-8,01 (м, 1H), 8,13 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,43-9,66 (м, 2H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=484$ при комнатной температуре=0,64 мин.

Пример 867. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида

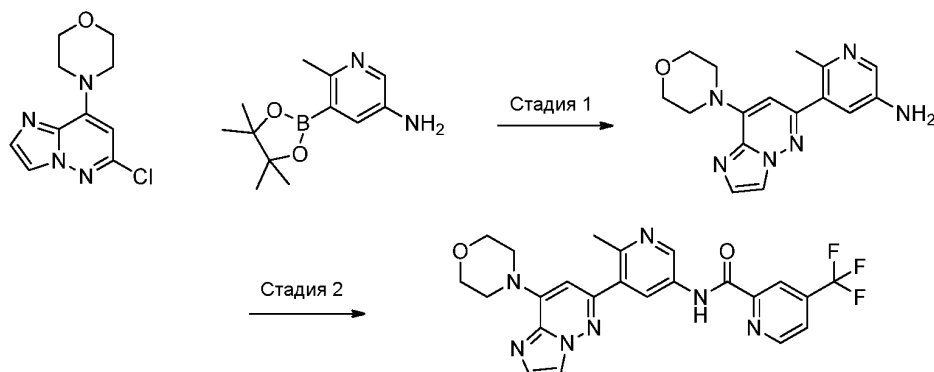


Стадия 4. К раствору 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,1M) добавляли 2M Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/ H_2O . Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 6%.

^1H ЯМР (400 МГц, dmsO-d_6) δ м.д. 2,13-2,66 (м, 230H), 3,68-3,76 (м, 4H), 3,99 (д, $J=4,70$ Гц, 4H), 5,69

(с, 4H), 6,40 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,75 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,23 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,35 Гц, 1H) 10,68 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483 при комнатной температуре=0,69 мин.

Пример 868. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид

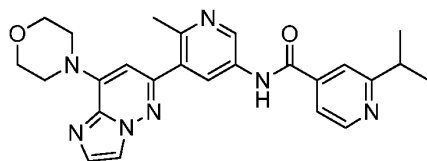


Стадия 1. Круглодонную колбу, содержащую раствор 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) и 2M Na₂CO₃ (3,0 экв.) в DME (0,1M), продували азотом в течение 5 мин. К раствору добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,07 экв.) и систему снова продували еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч в атмосфере инертного газа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя DCM до 5% MeOH в DCM, с получением 6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-амин с выходом 35%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=311 при комнатной температуре=0,38 мин.

Стадия 2. В круглодонную колбу, содержащую раствор 6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) и 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (1,0 экв.) в ДМФ (0,1M), добавляли HATU (1,0 экв.) и DIEA (3,0 экв.) и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc/H₂O. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с получением N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида в виде соли TFA с выходом 21%.

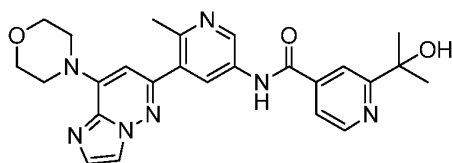
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsd>) δ м.д. 2,54 (с, 4H), 3,74-3,81 (м, 5H), 4,04 (д, J=4,30 Гц, 4H), 6,46 (с, 1H), 7,61 (д, J=0,78 Гц, 1H), 8,08-8,16 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,45 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,98-9,15 (м, 2H), 11,20 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484 при комнатной температуре=0,71 мин.

Пример 869. 2-Изопропил-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 868. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=458,1 при комнатной температуре=0,52 мин.

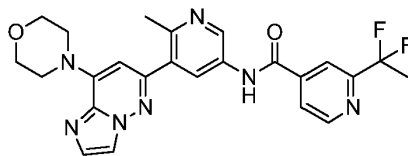
Пример 870. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 868.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsd>) δ м.д. 1,43-1,52 (м, 7H), 2,52-2,57 (м, 4H), 3,74-3,80 (м, 6H), 4,04 (д, J=4,30 Гц, 4H), 6,47 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,74 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,98 (д, J=1,96 Гц, 1H), 10,87 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,2 при комнатной температуре=0,49 мин.

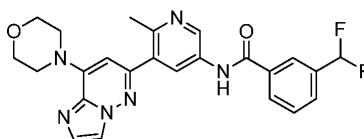
Пример 871. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 868. Конечное соединение очищали на препаративной колонке с силикагелем, получая 2-(1,1-дифторэтил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид в виде свободного основания.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,90-2,08 (м, 3H), 3,63-3,79 (м, 4H), 3,99 (д, J=4,30 Гц, 4H), 6,40 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,20 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,72-8,98 (м, 2H), 10,74-10,94 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,1 при комнатной температуре=0,64 мин.

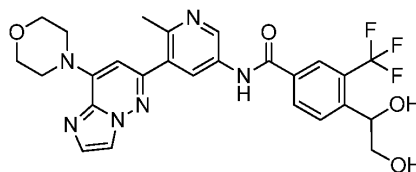
Пример 872. 3-(Диформетил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)бензамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 868.

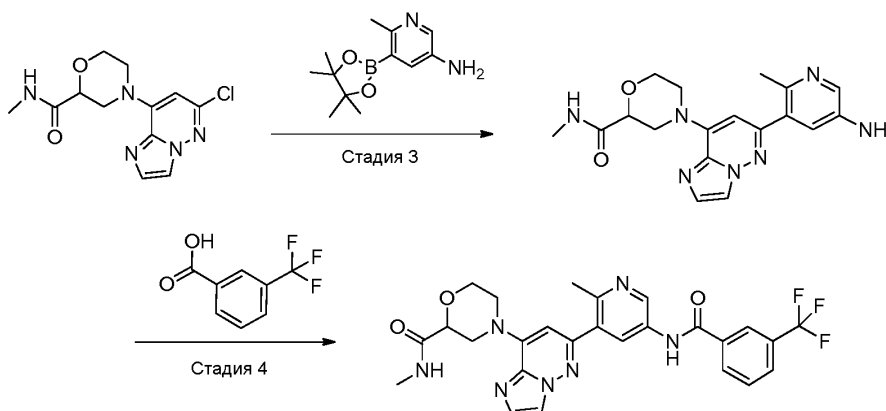
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,72-3,82 (м, 4H), 4,04 (д, J=4,30 Гц, 4H), 6,46 (с, 1H), 6,97-7,32 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,67-7,74 (м, 1H), 7,81 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,09-8,21 (м, 3H), 8,28 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,97 (д, J=2,35 Гц, 1H), 10,70 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=465,1 при комнатной температуре=0,67 мин.

Пример 873. 4-(1,2-Дигидроксиэтил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(триформетил)бензамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 868. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=543,1 при комнатной температуре=0,57 мин.

Пример 874. 3-(Диформетил)-N-(4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)фенил)бензамид



Стадия 1. Смесь 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (1,0 экв.), гидрохлорида R,S-2-карбоксиморфолина (1,0 экв.) и DIEA (3,0 экв.) в ДМФ (0,57M) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала превращение в целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин-2-карбоновой кислоты в виде коричневого сиропа, который использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=282 при комнатной температуре=0,53 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин-2-карбоновой кислоты (1,0 экв.), EDC·HCl (1,0 экв.) метиламина (2M THF, 1,2 экв.) и DIEA (30. экв.) в ДМФ (0,14M) добавляли 1-

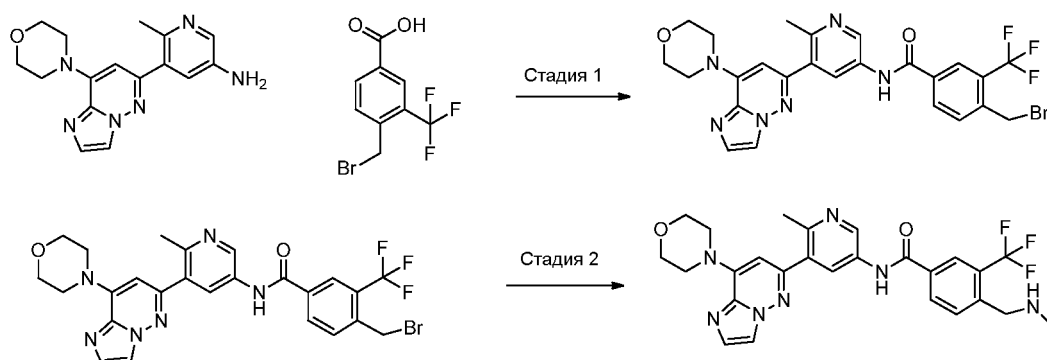
гидрокси-7-азабензотриазол (1,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь обрабатывали водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали и сырое вещество очищали на ВЭЖХ. Целевой 4-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-N-метилморфолин-2-карбоксамид выделяли в виде соли TFA с выходом 60%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=296 при комнатной температуре=0,56 мин.

Стадия 3. К раствору 4-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-N-метилморфолин-2-карбоксамид (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) в DME (0,04M) добавляли 2M Na_2CO_3 (5,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь концентрировали досуха и сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 4-(6-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-N-метилморфолин-2-карбоксамид в виде соли TFA с выходом 32%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=368 при комнатной температуре=0,48 мин.

Стадия 4. К раствору 4-(6-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-N-метилморфолин-2-карбоксамид добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (1,0 экв.) и 3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,1 экв.) и EDC·HCl (1,0 экв.) в DMF (0,03M) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакция была не полностью завершена, добавляли дополнительные 0,3 экв. EDC·HCl и HOAt и реакционную смесь оставляли перемешиваться дополнительные 24 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и сырое вещество очищали ВЭЖХ. N-метил-4-(6-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)морфолин-2-карбоксамид получали в виде соли TFA с выходом 39%.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,61 (д, J=4,70 Гц, 3H), 3,15 (дд, J=12,91, 10,56 Гц, 1H), 3,71-3,84 (м, 1H), 4,04 (д, J=11,35 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=10,37, 2,54 Гц, 1H), 4,71 (д, J=12,13 Гц, 1H), 5,19 (ушир.с, 1H), 6,49 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,80 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,89 (д, J=4,70 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,24-8,37 (м, 3H), 8,98 (д, J=1,96 Гц, 1H), 10,78 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=540 при комнатной температуре=0,72 мин.

Пример 875. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамид

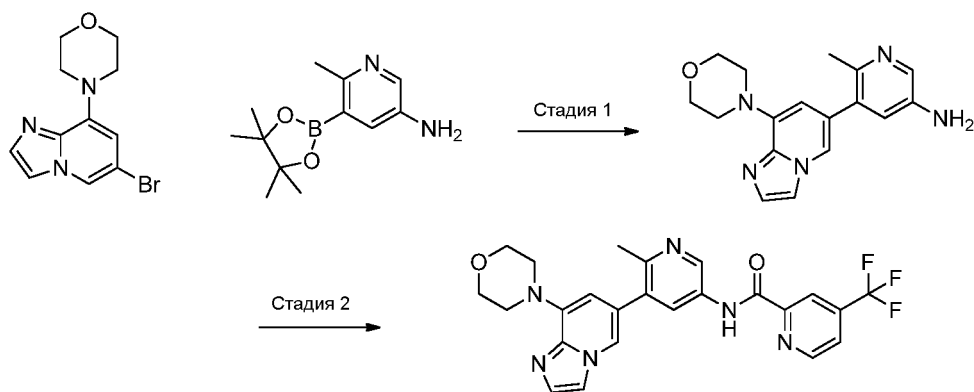


Стадия 1. К раствору 6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.), 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,0 экв.) и EDC·HCl (1,0 экв.) в DMF (0,11M) добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (1,0 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой и осадок удаляли фильтрацией. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, используя DCM до 10% MeOH в DCM. 4-(Бромметил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид выделяли с выходом 59%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=531 при комнатной температуре=0,78 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(бромметил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) добавляли метиламин 2M в THF (60 экв.) и сосуд герметизировали и нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением целевого N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 63%.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,52-2,57 (м, 4H), 2,71 (т, J=4,70 Гц, 3H), 3,72-3,80 (м, 5H), 4,39 (ушир.с, 2H), 6,46 (с, 1H), 7,62 (д, J=0,78 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,17 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,35-8,43 (м, 2H), 8,97 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,07 (ушир.с, 2H), 10,83 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=526 при комнатной температуре=0,52 мин.

Пример 876. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид

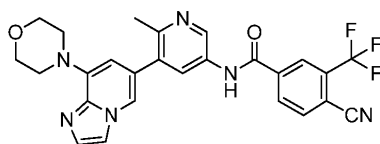


Стадия 1. Круглодонную колбу, содержащую раствор 4-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) и 2М Na₂CO₃ (3,0 экв.) в DME (0,1М), продували азотом в течение 5 мин, аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,07 экв.) добавляли к раствору и систему снова продували еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч в атмосфере инертного газа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя DCM до 5% MeOH в DCM, с получением 6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-амин с выходом 27%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=310 при комнатной температуре=0,29 мин.

Стадия 2. К круглодонной колбе, содержащей раствор 6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) и 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (1,0 экв.) в ДМФ (0,07М), добавляли HATU (1,1 экв.) и DIEA (2,0 экв.), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc/H₂O. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с получением N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида в виде соли TFA с выходом 38%.

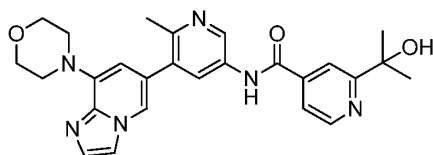
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 3,76-3,89 (м, 21 H) 7,97 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, J=4,30 Гц, 1H), 8,19 (ушир.с, 1H), 8,31-8,40 (м, 3H), 8,53 (ушир.с, 1H), 8,95-9,14 (м, 2H), 11,19 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483 при комнатной температуре=0,6 мин.

Пример 877. 4-Циано-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 876. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=507,1 при комнатной температуре=0,59 мин.

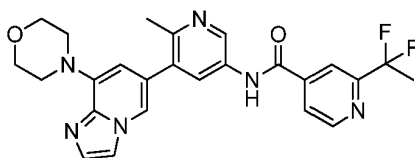
Пример 878. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 876.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,47 (с, 6H), 3,28 (ушир.с, 5H), 3,83 (ушир.с, 4H), 7,71 (д, J=3,91 Гц, 1H), 8,05 (ушир.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,20-8,28 (м, 2H), 8,57 (ушир.с, 1H), 8,70 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,89 (д, J=1,96 Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,3 при комнатной температуре=0,39 мин.

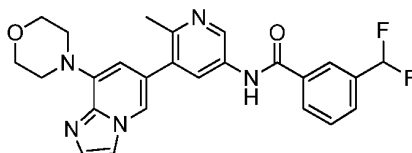
Пример 879. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 876.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 2,06 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 3,27 (ушир.с, 5H), 7,25 (ушир.с, 1H), 8,01-8,15 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,89-8,95 (м, 2H), 10,95-11,08 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=479,3 при комнатной температуре=0,52 мин.

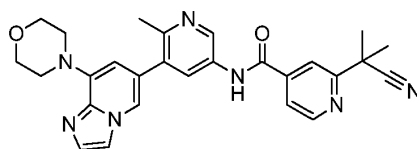
Пример 880. 3-(Дифторметил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)бензамид



Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 876.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 3,67-3,92 (м, 7H), 6,92-7,36 (м, 2H), 7,66-7,74 (м, 2H), 7,81 (д, $J=7,83$ Гц, 2H), 8,11-8,20 (м, 5H), 8,23 (с, 2H), 8,50 (ушир.с, 1H), 8,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,70 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=464,2 при комнатной температуре=0,53 мин.

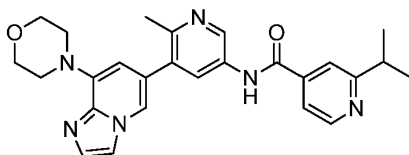
Пример 881. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 876.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,61-1,83 (м, 7H), 3,25 (ушир.с, 4H), 7,24 (ушир.с, 1H), 7,88 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 8,20-8,30 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,83 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,92 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=482,4 при комнатной температуре=0,52 мин.

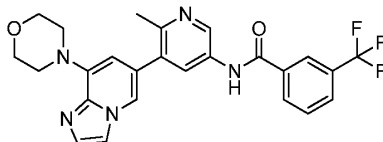
Пример 882. 2-Изопропил-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



Это соединение получали, следуя тем же методикам, описанным, например, в примере 876.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,25-1,34 (м, 7H), 2,52 (с, 7H), 3,05-3,18 (м, 1H), 3,20-3,35 (м, 4H), 7,07-7,26 (м, 1H), 7,70 (дд, $J=5,09, 1,17$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,06 (ушир.с, 1H), 8,24 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,64-10,91 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=457,2 при комнатной температуре=0,42 мин.

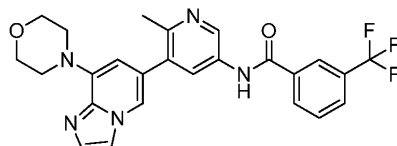
Пример 883. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Это соединение получали, следуя тем же методиками, описанным, например, в примере 876.

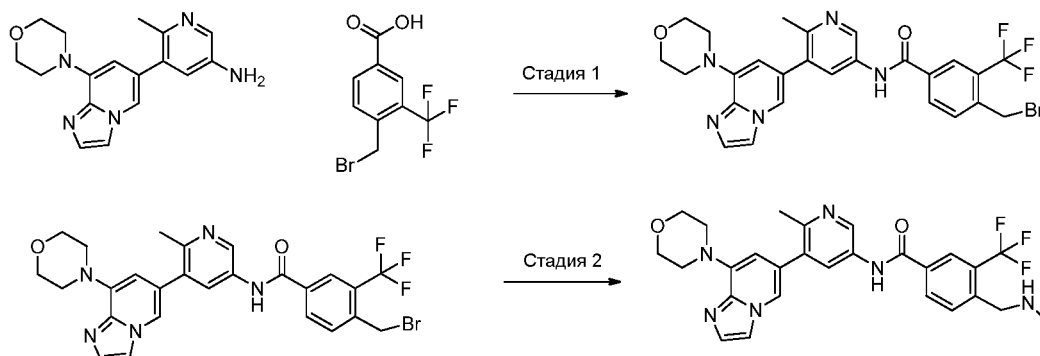
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 3,25 (ушир.с, 4H), 3,83 (д, $J=4,70$ Гц, 3H), 3,84 (ушир.с, 1H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,75-7,86 (м, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,10 (ушир.с, 1H), 8,23-8,35 (м, 4H), 8,51-8,68 (м, 1H), 8,91 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,83 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=482,3 при комнатной температуре=0,60 мин.

Пример 884. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 3,25 (ушир.с, 4H), 3,83 (д, $J=4,70$ Гц, 3H), 3,84 (ушир.с, 1H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,75-7,86 (м, 1H), 8,00 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,10 (ушир.с, 1H), 8,23-8,35 (м, 4H), 8,51-8,68 (м, 1H), 8,91 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,83 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=482,3$ при комнатной температуре=0,60 мин.

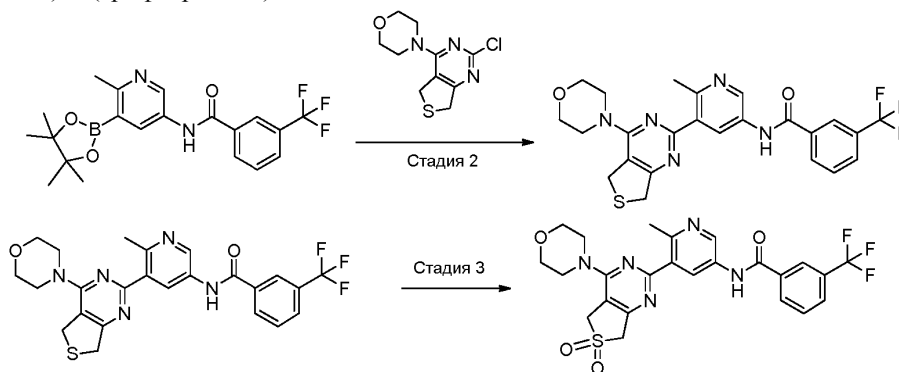
Пример 885. N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. К раствору 4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)анилина (1,0 экв.), 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,0 экв.) и EDC·HCl (1,0 экв.) в ДМФ (0,1M) добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (1,0 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой и осадок удаляли фильтрацией. Твердый продукт 4-(бромметил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид сушили и использовали как есть в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=530$ при комнатной температуре=0,65 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(бромметил)-N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензида (1,0 экв.) добавляли метиламин 2M в THF (60 экв.) и сосуд герметизировали и нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, и сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением целевого N-(6-метил-5-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-4-((метиламино)метил)-3-(трифторметил)бензида в виде соли TFA с выходом 33%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=526$ при комнатной температуре=0,56 мин.

Пример 886. N-(6-метил-5-(4-морфолино-6,6-диоксидо-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



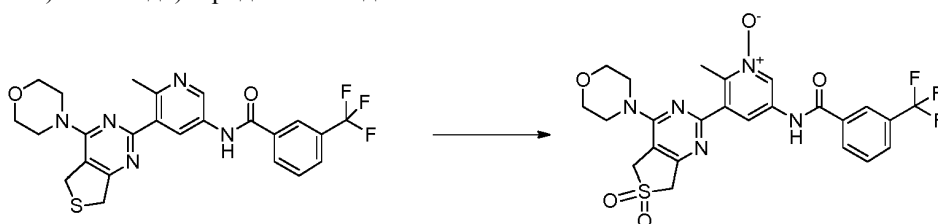
Стадия 1. В колбу, содержащую 2,4-дихлор-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин (1,0 экв.) в EtOH (2,4 M), добавляли морфолин (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и сырой 4-(2-хлор-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)морфолин использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=254/258$ при комнатной температуре=0,68 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(2-хлор-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидина-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и N-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензида (1,0 экв.) в DME (0,12M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали

крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 90% EtOAc в гептане, с получением N-(6-метил-5-(4-морфолино-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 51%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502 при комнатной температуре=0,81 мин.

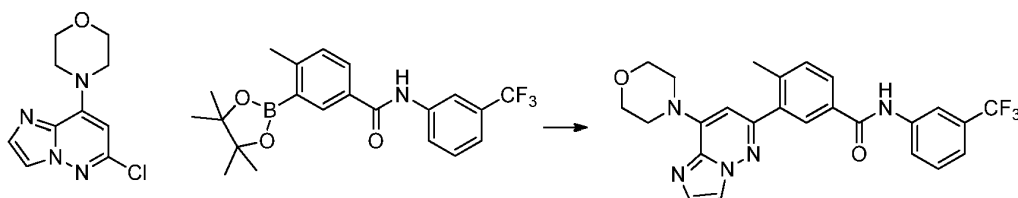
Стадия 3. Раствор оксона (2,3 экв.) в 3 мл воды порциями добавляли к раствору N-(6-метил-5-(4-морфолино-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидина-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в THF (0,013M) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч при той же температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM и трижды промывали 0,5M водный раствор Na₂CO₃. Смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением N-(6-метил-5-(4-морфолино-6,6-диоксидо-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида в виде соли TFA с выходом 38%. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,52 (с, 1H), 2,69-2,81 (м, 3H), 3,68 (д, J=4,30 Гц, 10 H) 4,56 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 7,81 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,21-8,42 (м, 2H), 8,72 (д, J=1,96 Гц, 1H), 9,04 (д, J=1,96 Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=515 при комнатной температуре=0,89 мин.

Пример 887. 2-Метил-3-(4-морфолино-6,6-диоксидо-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-(3-(трифторметил)бензамидо)пиридин 1-оксид



mCPBA (2,2 экв. порциями добавляли к раствору N-(6-метил-5-(4-морфолино-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидина-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,024M) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM и трижды промывали 0,5M водн Na₂CO₃. Смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 1-оксида 2-метил-3-(4-морфолино-6,6-диоксидо-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-(3-(трифторметил)бензамидо)пиридина в виде соли TFA с выходом 19%. ¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,54 (с, 2H), 3,53-3,79 (м, 6H), 3,81-4,27 (м, 6H), 4,56 (с, 2H), 4,75 (с, 1H), 7,75-7,85 (м, 1H), 7,96-8,05 (м, 1H), 8,20-8,37 (м, 1H), 8,98-9,11 (м, 1H), 10,79 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=550 при комнатной температуре=0,76 мин.

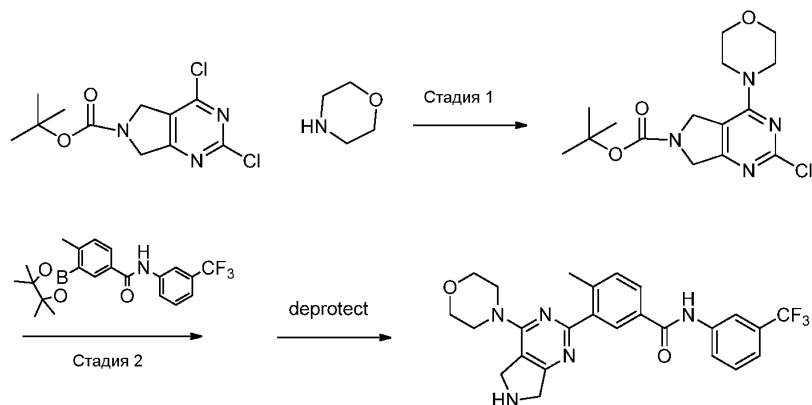
Пример 888. 4-Метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



Стадия 2. К раствору 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина (1,0 экв.), 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,11M) добавляли 2M карбонат натрия (3,0 экв.) и систему продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували. Сосуд закрывали крышкой и помещали в микроволновой реактор на 20 мин при 120°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc/H₂O. Органический слой выделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали ВЭЖХ с получением 4-метил-3-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида с выходом 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 3,66-3,76 (м, 4H), 3,99 (ушир.с, 4H), 6,36 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,89-7,96 (м, 1H), 7,97-8,03 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,46 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=482 при комнатной температуре=0,88 мин.

Пример 889. 4-Метил-3-(4-морфолино-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид



Стадия 1. В колбу, содержащую 2,4-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин (1 экв.) в THF (0,46), добавляли морфолин (1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и сырой трет-бутил 2-хлор-4-морфолино-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилат использовали как есть в следующей стадии. Выход, как предполагали, был количественным. ЖХ-МС (масса/заряд) $[M+H]^+ = 341$ при комнатной температуре=0,91 мин.

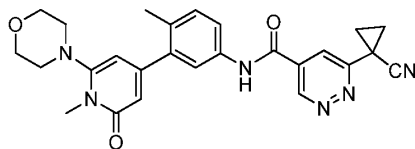
Стадия 2. К раствору трет-бутил 2-хлор-4-морфолино-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамида (0,9 экв.) в DME (0,44М) добавляли 2М раствор Na_2CO_3 (3,0 экв.) и систему продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,1 экв.) и систему снова однократно продували азотом.

Реакционную пробирку закрывали крышкой и помещали в микроволновую печь на 20 мин при $120^\circ C$. Сырое вещество разделяли в $H_2O/EtOAc$. Органический слой выделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем, используя гептан до 50% EtOAc в гептане. Выделяли трет-бутил 2-(2-метил-5-((3-(трифторметил)фенил)карбамоил)фенил)-4-морфолино-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилат с выходом 28%. ЖХ-МС (масса/заряд) $[M+H]^+ = 584$ при комнатной температуре=0,95 мин.

Стадия 3. К раствору трет-бутил 2-(2-метил-5-((3-(трифторметил)фенил)карбамоил)фенил)-4-морфолино-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (1,0 экв.) в DCM (0,07М) добавляли TFA (10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток помещали в DMSO и очищали на препаративной. Выделяли 4-метил-3-(4-морфолино-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил) бензамид в виде соли TFA с выходом 24%.

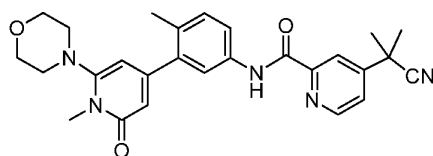
^1H ЯМР (400 МГц, $<dmsO>$) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,69 (ушир.с, 10 H) 4,43 (ушир.с, 2H), 4,76 (ушир.с, 2H), 7,46 (дд, $J=14,09$, 7,83 Гц, 2H), 7,59 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J=7,83$, 1,57 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,34 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 9,67 (ушир.с, 2H), 10,42-10,65 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=484$ при комнатной температуре=0,76 мин.

Пример 899. 6-(1-Цианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, $<dmsO>$) δ м.д. 1,83-1,92 (м, 2H), 1,94-2,03 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,88 (ушир.с, 4H), 3,40 (с, 3H), 3,69 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 5,75 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 9,49 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,67 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=471,1$, комнатная температура=0,71 мин.

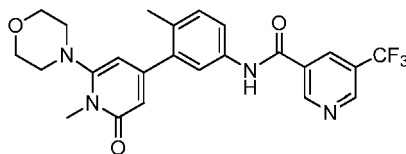
Пример 900. 4-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)пиколинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $<dmsO>$) δ м.д. 1,67-1,78 (м, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,94 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,70-3,76 (м, 4H), 5,82 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,02-6,13 (м, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,75-7,89 (м, 3H), 8,24 (д,

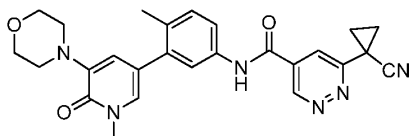
$J=1,57$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 10,69 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,2, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 901. N-(4-метил-3-(1-метил-6-морфолино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



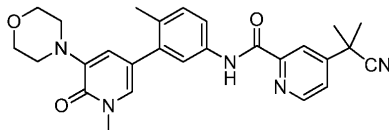
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 2,93 (ушир.с, 4H), 3,45 (с, 3H), 3,70-3,75 (м, 4H), 5,80 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,16 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 9,35 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,61 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,1, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 902. 6-(1-Цианоциклопропил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



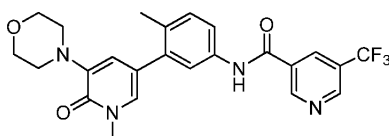
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,87-1,97 (м, 2H), 1,97-2,06 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 3,08 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,65-3,77 (м, 4H), 6,68 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,54 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 10,68 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=471,1, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 903. 4-(2-Цианоэтан-1-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиколинамид



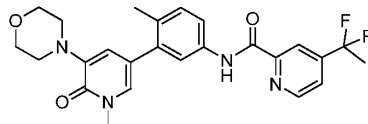
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,74 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,67-3,73 (м, 4H), 6,71 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,73-7,86 (м, 3H), 8,24 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,63 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=472,1, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 904. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



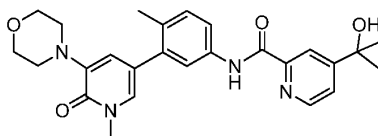
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,25 (с, 3H), 3,09 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,66-3,73 (м, 4H), 6,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,35 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,57 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=473,0, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 905. 4-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиколинамид



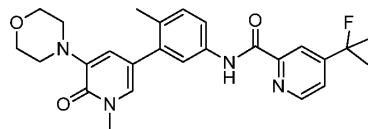
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,03 (т, $J=19,17$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,63-3,76 (м, 4H), 6,72 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,83-7,87 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,67 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=469,1, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 906. 4-(2-Гидроксиэтан-1-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиколинамид



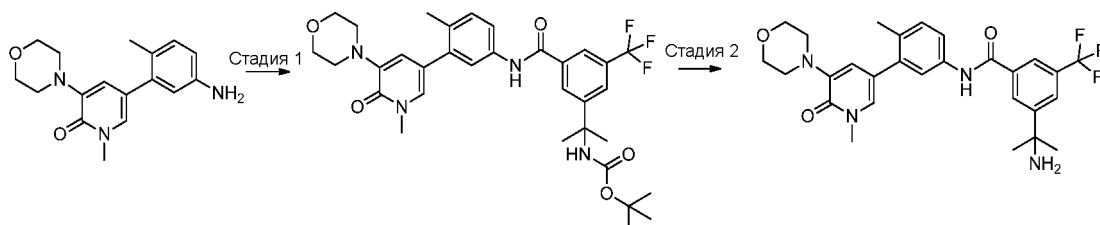
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,45 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,66-3,74 (м, 4H), 6,72 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 8,23 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=463,1$, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 907. 4-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пиколинамид



^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,66 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,67-3,74 (м, 4H), 6,72 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=5,09$, 1,96 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 8,13 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=465,1$, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 908. 3-(2-Аминопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамид

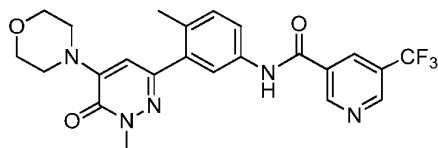


Стадия 1. К раствору 5-(5-амино-2-метилфенил)-1-метил-3-морфолинопиридин-2(1H)-он (1,0 экв.) и 3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (1,0 экв.) в ДМФ (0,1М) добавляли EDC (2,2 экв.) и HOAt (2,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного завершения реакции. Очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали с получением трет-бутил (2-(3-((4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)карбамоил)-5-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)карбамата, который использовали в следующей стадии. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=629,3$, комнатная температура=1,00 мин.

Стадия 2. Раствор трет-бутил (2-(3-((4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)карбамоил)-5-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)карбамата (1,0 экв.) растворяли в DCM и TFA (4:1) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Концентрировали досуха и растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали с получением 3-(2-аминопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)бензамида с выходом 57%.

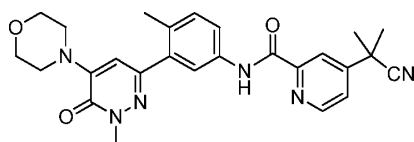
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,70 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 3,02-3,13 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,65-3,75 (м, 4H), 6,68 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,34 (с, 2H), 10,49 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=529,1$, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 909. N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



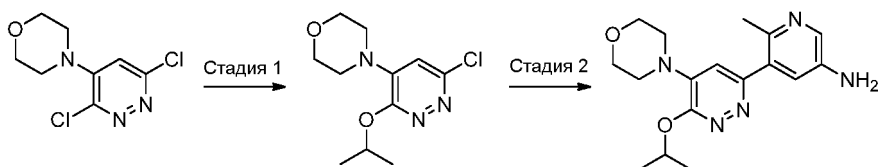
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 3,42-3,47 (м, 4H), 3,65-3,72 (м, 7H), 6,58 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,67-7,80 (м, 2H), 8,68 (с, 1H), 9,16 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 10,62 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=474,2$, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 910. 4-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(1-метил-5-морфолино-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)пиколинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,74 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,41-3,50 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,68-3,72 (м, 4H), 6,60 (с, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,82 (дд, $J=5,09$, 1,96 Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,68 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=473,3$, комнатная температура=0,92 мин.

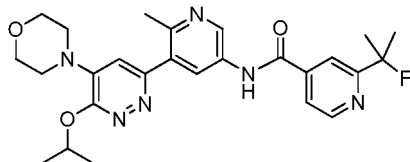
Синтез 5-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин



Стадия 1. К раствору 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и пропан-2-ола (1,8 экв.) в THF (0,3M) добавляли гидрид натрия (2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 10% метанол/DCM) с получением 4-(6-хлор-3-изопропокси-5-морфолинопиридазин-4-ил)морфолина с выходом 72% в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=258,2/259,7$, комнатная температура=0,59 мин.

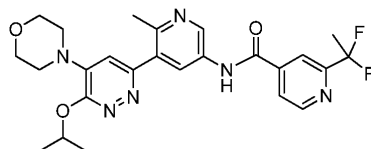
Стадия 2. К раствору 4-(6-хлор-3-изопропокси-5-морфолинопиридазин-4-ил)морфолина (1,1 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) в DME (0,1M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,5 экв.) и карбонат натрия (8,0 экв., 2M водный раствор) и смесь нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 10% метанол/DCM) с получением 5-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин с выходом 88%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=330,0$, комнатная температура=0,46 мин.

Пример 911. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(5-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



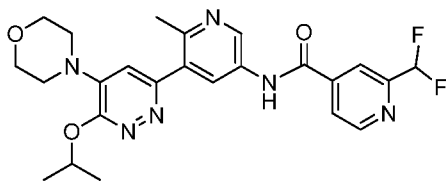
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,42 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 3,74 (с, 7H), 5,28-5,43 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=4,89$, 1,37 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,95 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=495,3$, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 912. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(5-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



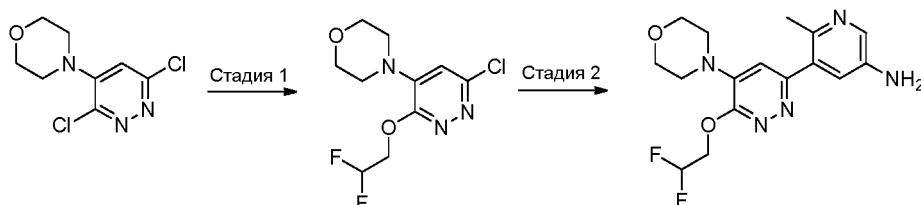
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,42 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 1,98-2,11 (м, 3H), 3,73 (ушир.с, 7H), 5,36 (спт, $J=6$, 13 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 8,03 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,35 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,90 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 11,02 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=499,3$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 913. 2-(Дифторметил)-N-(5-(6-изопропокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ м.д. 1,42 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 3,74 (с, 7H), 5,27-5,42 (м, 1H), 6,86-7,25 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 8,07 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,87-8,98 (м, 2H), 11,04 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,3, комнатная температура=0,66 мин.

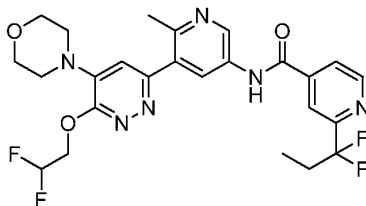
Синтез 5-(6-(2,2-дифторэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин



Стадия 1. NaH (3,0 экв.) порциям медленно добавляли к раствору 2,2-дифторэтанола (3,0 экв.) и 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в THF (0,15M) в атмосфере азота. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Гасили, добавляя воду, и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и гептаном (продукт элюировали приблизительно 50/50 этилацетат/гептан). Чистые фракции концентрировали с получением 4-(6-хлор-3-(2,2-дифторэтокси)пиридазин-4-ил)морфолина в виде белого твердого вещества с выходом 65%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=279,9, комнатная температура=0,59 мин.

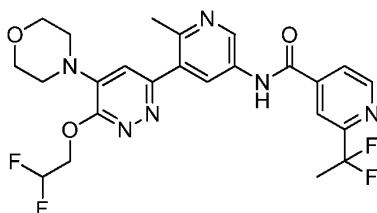
Стадия 2. К раствору 4-(6-хлор-3-(2,2-дифторэтокси)пиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) в DME и 2M Na_2CO_3 (3:1, 0,18M) добавляли 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,2 экв.) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100 этилацетатом в гептане, а затем 10% метанолом в этилацетате с получением 5-(6-(2,2-дифторэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-амин с выходом 60%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=352, комнатная температура=0,39 мин.

Пример 914. N-(5-(6-(2,2-дифторэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(1,1-дифторпропил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 1,01 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,20-2,47 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 3,89 (д, $J=5,09$ Гц, 8H), 4,77 (тд, $J=14,28$, 3,13 Гц, 2H), 6,17-6,56 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,99 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=535,2, комнатная температура=0,72 мин.

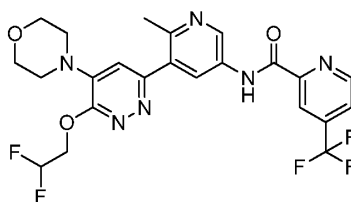
Пример 915. N-(5-(6-(2,2-дифторэтокси)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ м.д. 1,94 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 3,31-3,44 (м, 4H), 3,69-3,86 (м, 4H), 4,63-4,73 (м, 2H), 6,07-6,47 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,90 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=521,1, ком-

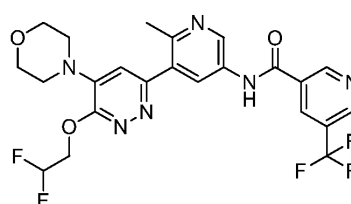
натная температура=0,64 мин.

Пример 916. N-(5-(6-(2,2-дифторэтокс)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид



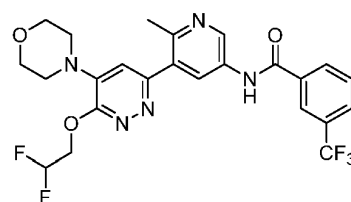
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,57 (с, 3H), 3,89 (д, $J=4,30$ Гц, 7H), 4,77 (тд, $J=14,28$, 3,13 Гц, 2H), 6,13-6,59 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,97 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,63 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=525,1, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 917. N-(5-(6-(2,2-дифторэтокс)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



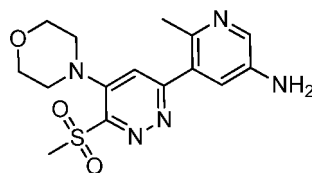
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,43 (с, 3H), 3,34-3,42 (м, 4H), 3,70-3,79 (м, 4H), 4,62-4,74 (м, 2H), 6,03-6,47 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,80 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,28 (д, $J=1,57$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=525,1, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 918. N-(5-(6-(2,2-дифторэтокс)-5-морфолинопиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



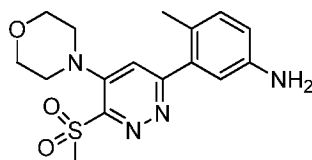
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,88 (с, 8H), 4,77 (тд, $J=14,28$, 3,52 Гц, 2H), 6,16-6,69 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,72-7,81 (м, 1H), 7,94 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,17-8,35 (м, 2H), 8,55 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J=2,74$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=524,1, комнатная температура=0,72 мин.

Синтез 6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-амина



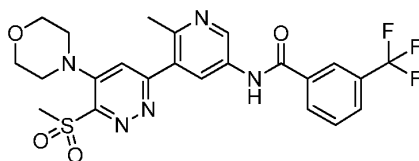
К раствору 4-(6-хлор-3-(метилсульфонил)пиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (1,0 экв.) в DME (0,05M) добавляли карбонат натрия (3,0 экв., 2M) и продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,06 экв.) и систему снова однократно продували азотом. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Сырое вещество разделяли между водой и этилацетатом, органический слой выделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (система Grace, 0-30% ацетонитрил в воде). После частичной концентрации осадок отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением 6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-амина с выходом 54%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=350,2, комнатная температура=0,40 мин.

Синтез 4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)анилина



К раствору 4-(6-хлор-3-(метилсульфонил)пиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,0 экв.) в DME (0,04M) добавляли карбонат натрия (3,0 экв., 2M) и продували азотом. К реакционной смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,06 экв.) и систему снова однократно продували азотом. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Сырое вещество разделяли между водой и этилацетатом, органический слой выделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5% метанол в DCM) с получением 4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)анилина с выходом 60%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=349,2$, комнатная температура=0,43 мин.

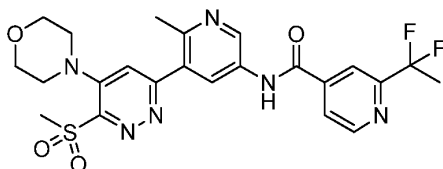
Пример 919. N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору 6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.) в ДМФ добавляли DIEA (3,0 экв.), 3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,0 экв.) и HATU (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли между водой и этилацетатом, органический слой выделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество растворяли в DMSO и очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 35%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=522,1$, комнатная температура=0,68 мин.

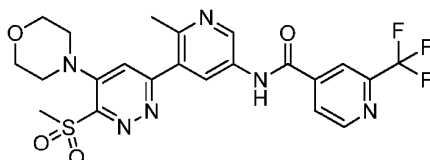
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 919 выше, используя подходящие исходные вещества.

Пример 920. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



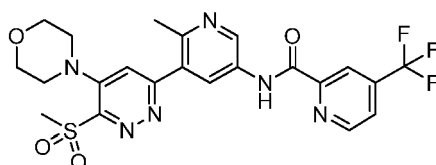
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,97-2,12 (м, 3H), 2,52-2,56 (м, 4H), 3,47-3,56 (м, 8H), 3,70-3,78 (м, 4H), 4,09 (ушир.с, 1H), 7,54 (с, 1H) 8,05 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,35 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,90 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,90-11,02 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=519,2$, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 921. N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



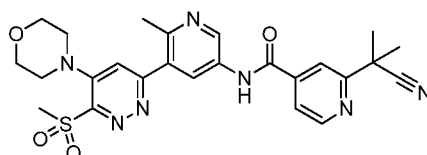
^1H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,52-2,56 (м, 3H), 3,47-3,57 (м, 7H), 3,71-3,79 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 8,21 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 11,02 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=523,1$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 923. N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид



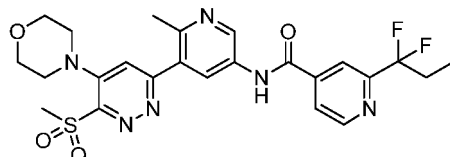
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 2,53 (с, 5H), 3,72-3,78 (м, 7H), 7,54 (с, 2H), 8,12 (д, $J=4,69$ Гц, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,05 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 11,10-11,28 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=523,1, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 924. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



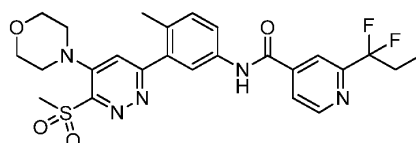
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,76 (с, 6H), 2,52-2,56 (м, 4H), 3,47-3,56 (м, 7H), 3,70-3,78 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=4,89, 1,37$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,33 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,90 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=522,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 925. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



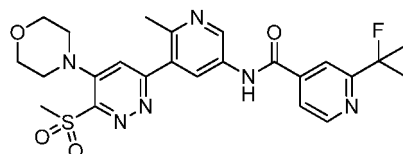
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 0,93 (т, $J=7,63$ Гц, 3H), 2,26-2,42 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 3,47-3,57 (м, 7H), 3,67-3,81 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 8,04 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,35 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 10,97 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=533,1, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 926. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



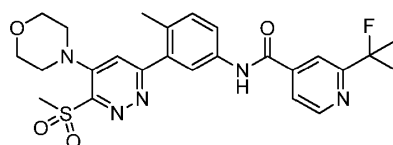
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 0,93 (т, $J=7,43$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,33-2,42 (м, 2H), 3,52 (с, 4H), 3,69-3,78 (м, 4H), 7,35-7,44 (м, 2H), 7,81 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,61-10,77 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=532,1, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 927. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамид



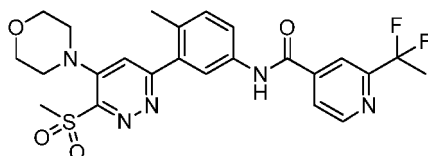
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,67 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 3,74 (д, $J=4,70$ Гц, 4H), 7,53 (с, 1H), 7,84 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 10,87 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=515,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 928. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



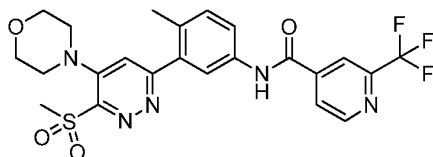
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,57-1,77 (м, 7H), 2,31 (с, 3H), 7,29-7,46 (м, 2H), 7,77-7,84 (м, 2H), 7,90 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,94-8,07 (м, 1H), 8,75 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,64 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 929. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



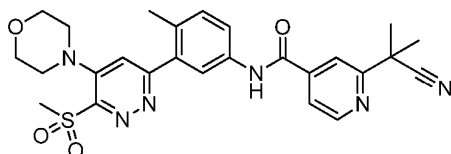
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,95-2,11 (м, 3H), 2,28-2,34 (м, 3H), 3,43-3,57 (м, 7H), 3,69-3,78 (м, 4H), 7,34-7,45 (м, 2H), 7,81 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,77-8,95 (м, 1H), 10,72 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=518,1, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 930. N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



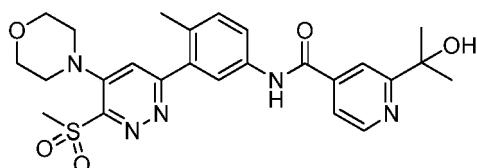
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,27-2,36 (м, 3H), 3,43-3,56 (м, 8H), 7,27-7,51 (м, 2H), 7,80 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,10-8,27 (м, 1H), 8,29-8,45 (м, 1H), 8,89-9,06 (м, 1H), 10,77 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=522,1, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 931. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



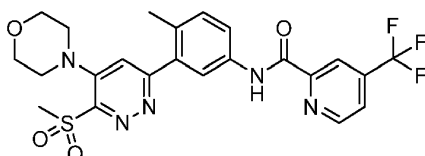
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,66-1,83 (м, 8H), 2,32 (с, 4H), 3,49 (д, J=4,70 Гц, 5H), 3,72-3,78 (м, 6H), 7,36-7,45 (м, 2H), 7,79 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,83-7,91 (м, 2H), 7,94-8,06 (м, 1H), 8,70-8,87 (м, 1H), 10,57-10,71 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=521,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 932. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)изоникотинамид



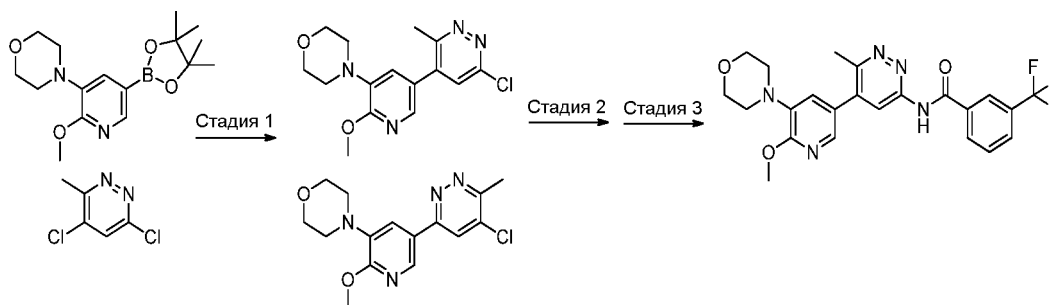
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,48 (с, 6H), 2,27-2,34 (м, 3H), 3,42-3,57 (м, 7H), 3,69-3,80 (м, 4H), 7,34-7,44 (м, 2H), 7,73 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,68 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,62 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=512,1, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 933. N-(4-метил-3-(6-(метилсульфонил)-5-морфолинопиридазин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пикотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 2,25-2,37 (м, 3H), 3,37-3,62 (м, 7H), 3,66-3,84 (м, 4H), 7,29-7,47 (м, 2H), 7,96 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,91 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 9,02 (д, J=4,70 Гц, 1H), 10,80-10,91 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=522,1, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 934. N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-6-метилпиридазин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. К дегазированной смеси 4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4,6-дихлор-3-метилпиридазина (1,0 экв.) в 4:1 1,4-диоксан:вода (0,2М) добавляли карбонат цезия (3,0 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 экв.) и три-трет-бутилфосфин (1,0М в толуоле, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 5 ч. LC-масс-спектрометрия показала смесь изомерных продуктов. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO, этилацетат с метанолом с градиентом 0-5%) с получением 4-(5-(6-хлор-3-метилпиридазин-4-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина с выходом 68% в виде светло-коричневого кристаллического твердого продукта.

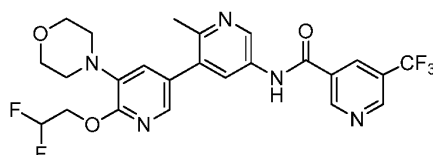
Второстепенный изомер также присутствует (20%). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=321,0, комнатная температура=0,66 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(5-(6-хлор-3-метилпиридазин-4-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина и 4-(5-(5-хлор-6-метилпиридазин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,2М) добавляли гидроксид аммония (32 экв.) и смесь перемешивали при 140°C в течение ночи. После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительные 32 экв. гидроксида аммония и смесь перемешивали при 175°C в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали досуха с выходом 5-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-6-метилпиридазин-3-амин и 6-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-3-метилпиридазин-4-амин в виде смеси изомеров (отношение 1:1). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=301,9, комнатная температура=0,45 и 0,47 мин.

Стадия 3. К раствору 5-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-6-метилпиридазин-3-амин и 6-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-3-метилпиридазин-4-амин (1,0 экв., смесь изомеров) в DCM (0,1 М) добавляли DIEA (5,0 экв.) и 3-(трифторметил)бензоил хлорид (2,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. LC-масс-спектрометрия при 4 ч показала частичное превращение в продукт. Добавляли дополнительные 3,00 экв. DIEA и 1,3 экв. ацилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 суток при температуре окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (2×). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали с получением N-(5-(6-метокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-6-метилпиридазин-3-ил)-3-(трифторметил) бензамида с выходом 28% в виде его соли TFA, желтый твердый продукт.

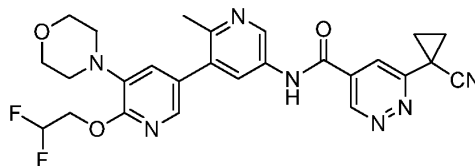
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,76 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 4H), 3,83-3,93 (м, 4H), 4,08 (с, 3H), 7,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,76-7,85 (м, 1H), 7,95-8,02 (м, 2H), 8,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,70 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,1, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 935. N-(6'-(2,2-дифторэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



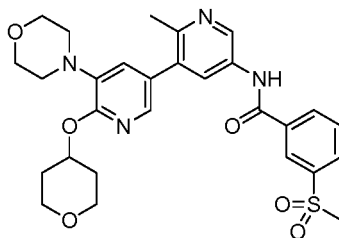
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dmsO-}d_6$) δ м.д. 3,08 (д, $J=3,91$ Гц, 4H), 3,69-3,75 (м, 4H), 4,64 (тд, $J=15,16$, 3,33 Гц, 2H), 6,21-6,64 (м, 1H), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,91-9,01 (м, 1H), 9,21 (с, 1H), 9,39 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 11,00 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=524,3, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 936. 6-(1-Цианоциклопропил)-N-(6'-(2,2-дифторэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



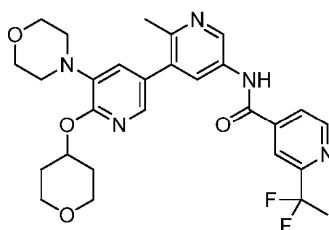
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,87-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 3,07 (ушир.с, 4H), 3,70-3,75 (м, 4H), 4,64 (д, $J=3,52$ Гц, 2H), 6,26-6,63 (м, 1H), 7,29 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=4,50, 2,15$ Гц, 2H), 8,87 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 11,03 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=522,1, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 937. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(метилсульфонил)бензамид



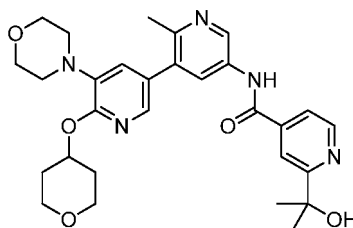
^1H ЯМР (400 МГц, cd_3OD) δ м.д. 1,86 (дтд, $J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91$ Гц, 2H), 2,08-2,22 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,15-3,26 (м, 7H), 3,69 (ддд, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Гц, 2H), 3,82-3,93 (м, 4H), 3,94-4,06 (м, 2H), 5,46 (тт, $J=7,92, 3,81$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,82-7,92 (м, 2H), 8,25 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=553,1, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 938. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



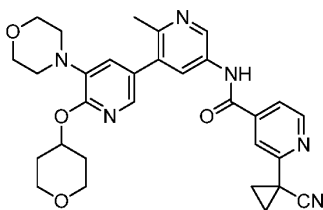
^1H ЯМР (400 МГц, cd_3OD) δ м.д. 1,86 (дтд, $J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91$ Гц, 2H), 2,07 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,12-2,22 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,16-3,23 (м, 4H), 3,69 (ддд, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Гц, 2H), 3,83-3,93 (м, 4H), 3,94-4,07 (м, 2H), 5,46 (тт, $J=7,83, 3,91$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,46 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,34 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=540,1, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 939. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



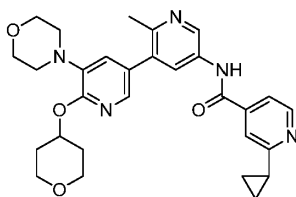
^1H ЯМР (400 МГц, cd_3OD) δ м.д. 1,64 (с, 6H), 1,76-1,91 (м, 2H), 2,06-2,20 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 3,10-3,23 (м, 4H), 3,66 (ддд, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Гц, 2H), 3,80-3,91 (м, 4H), 3,91-4,04 (м, 2H), 5,44 (тт, $J=7,83, 3,91$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=5,48, 1,57$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,51 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=534,2, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 940. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



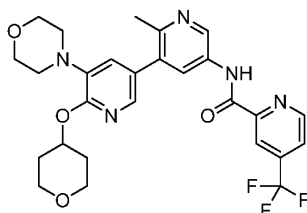
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,77-1,94 (м, 6H), 2,07-2,23 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 4H), 3,69 (ддд, $J=11,64$, 8,31, 3,13 Гц, 2H), 3,83-3,93 (м, 4H), 3,94-4,05 (м, 2H), 5,46 (дт, $J=8,12$, 3,96 Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,86 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,24 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=531,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 941. 2-Циклопропил-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



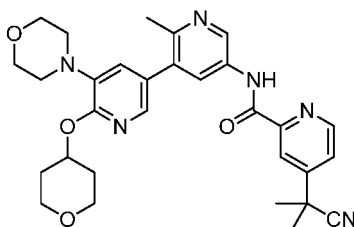
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,07-1,18 (м, 2H), 1,22 (дт, $J=8,02$, 3,03 Гц, 2H), 1,86 (дтд, $J=12,77$, 8,29, 8,29, 3,91 Гц, 2H), 2,08-2,21 (м, 2H), 2,23-2,36 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 3,15-3,24 (м, 4H), 3,68 (ддд, $J=11,54$, 8,22, 3,33 Гц, 2H), 3,82-3,93 (м, 4H), 3,94-4,06 (м, 2H), 5,46 (тт, $J=7,83$, 3,91 Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=5,48$, 1,57 Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,46 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,34 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=516,2, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 942. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-(трифторметил)пиколинамид



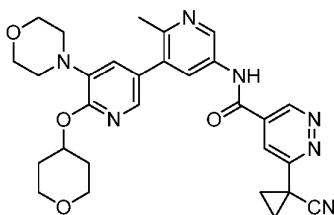
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,87 (дтд, $J=12,67$, 8,34, 8,34, 3,91 Гц, 2H), 2,10-2,22 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,16-3,24 (м, 4H), 3,69 (ддд, $J=11,64$, 8,31, 3,13 Гц, 2H), 3,84-3,94 (м, 4H), 3,94-4,06 (м, 2H), 5,47 (дт, $J=8,12$, 3,96 Гц, 1H), 7,35 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,03 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=544,2, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 943. 4-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



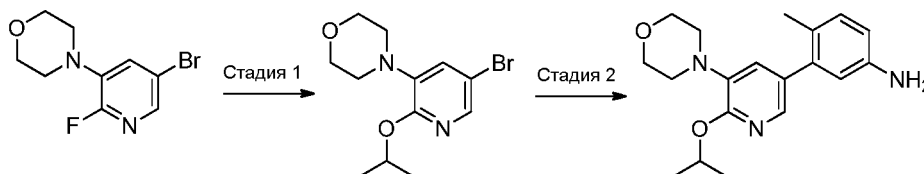
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,76-1,93 (м, 8H), 2,09-2,22 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,16-3,25 (м, 4H), 3,69 (ддд, $J=11,64$, 8,31, 3,13 Гц, 2H), 3,83-3,94 (м, 4H), 3,94-4,05 (м, 2H), 5,47 (дт, $J=7,83$, 3,91 Гц, 1H), 7,35 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=5,09$, 1,96 Гц, 1H), 7,89 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,45 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=543,3, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 944. 6-(1-Цианоциклопропил)-N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,87 (дтд, $J=12,77$, 8,29, 8,29, 3,91 Гц, 2H), 1,99-2,11 (м, 4H), 2,11-2,21 (м, 2H), 2,64-2,69 (м, 3H), 3,16-3,22 (м, 4H), 3,69 (ддд, $J=11,44$, 8,31, 3,33 Гц, 2H), 3,83-3,93 (м, 4H), 3,94-4,05 (м, 2H), 5,46 (дт, $J=7,83$, 3,91 Гц, 1H), 7,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 9,20 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,59 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=542,2, комнатная температура=0,61 мин.

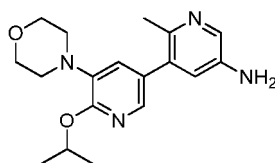
Синтез 3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метиланилина



Стадия 1. Гидрид натрия (3,0 экв.) добавляли к 2-пропанолу (0,4М) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 20 мин при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолин (1,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (DCM с 0-10% метанолом) с получением 4-(5-бром-2-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)морфолина в виде желто-зеленого масла. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=301/303,1, комнатная температура=0,99 мин.

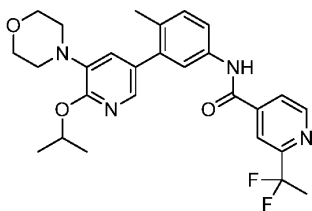
Стадия 2. К дегазированной смеси 4-(5-бром-2-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,2 экв.) в DME (0,18М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 15 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (10-70% этилацетат/гептан) с получением 3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метиланилина в виде желтого масла с выходом 37%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=328,0, комнатная температура=0,65 мин.

Синтез 6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амин



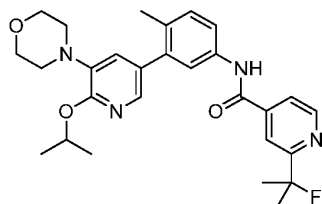
К раствору 4-(5-бром-2-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,2 экв.) в DME (0,18М) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,0 экв.) и смесь нагревали до 125°C в течение 20 мин в микроволновой печи, а затем до 130°C в течение 15 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (этилацетат/5-15% метанол) с получением 6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде розового масла с выходом 54%. ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=329,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 945. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



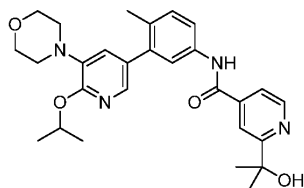
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 2,05 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,15-3,24 (м, 4H), 3,83-3,95 (м, 4H), 5,42 (дт, $J=12,23$, 6,21 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=9,39$ Гц, 1H), 7,61-7,67 (м, 2H), 7,79 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,95-8,00 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,81 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=497,1$, комнатная температура=1,06 мин.

Пример 946. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метил-фенил)изоникотинамид



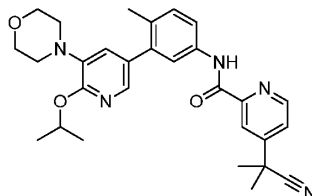
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 1,69-1,81 (м, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,17-3,26 (м, 4H), 3,84-3,94 (м, 4H), 5,42 (кв., $J=6,16$ Гц, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,60-7,66 (м, 2H), 7,80 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,28$, 1,76 Гц, 1H), 8,08-8,12 (м, 1H), 8,69-8,75 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=493,1$, комнатная температура=1,05 мин.

Пример 947. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метил-фенил)изоникотинамид



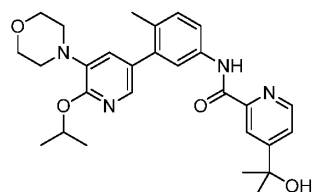
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 1,70 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,09-3,21 (м, 4H), 3,81-3,93 (м, 4H), 5,41 (кв., $J=6,16$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=5,67$, 1,76 Гц, 1H), 8,46 (дд, $J=1,57$, 0,78 Гц, 1H), 8,77-8,81 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=491,1$, комнатная температура=0,81 мин.

Пример 948. 4-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метил-фенил)пиколинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 1,81 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,21 (дд, $J=5,48$, 3,91 Гц, 4H), 3,83-3,94 (м, 4H), 5,43 (кв., $J=6,16$ Гц, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,68-7,74 (м, 2H), 7,76-7,82 (м, 2H), 8,37 (дд, $J=1,96$, 0,78 Гц, 1H), 8,73-8,78 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=500,1$, комнатная температура=1,11 мин.

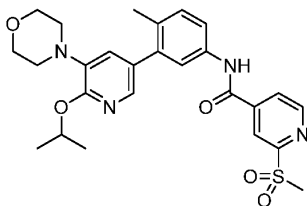
Пример 949. 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 1,58 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,22 (дд, $J=5,48$,

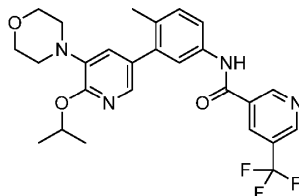
3,91 Гц, 4Н), 3,86-3,95 (м, 4Н), 5,43 (кв., J=6,16 Гц, 1Н), 7,31-7,36 (м, 2Н), 7,67-7,74 (м, 2Н), 7,76 (дд, J=5,28, 1,76 Гц, 1Н), 7,81 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,38 (дд, J=1,96, 0,78 Гц, 1Н), 8,64-8,68 (м, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=491,1, комнатная температура=1,00 мин.

Пример 950. N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



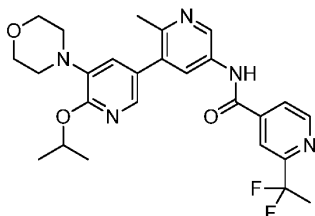
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,43 (д, J=6,26 Гц, 6Н), 2,30 (с, 3Н), 3,16-3,24 (м, 4Н), 3,83-3,94 (м, 4Н), 5,43 (кв., J=6,16 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 7,62-7,69 (м, 2Н), 7,78 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,17 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1Н), 8,54-8,58 (м, 1Н), 8,95 (дд, J=4,69, 0,78 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=511,1, комнатная температура=0,93 мин.

Пример 951. N-(3-(6-изопропокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(трифторметил)никотинамид



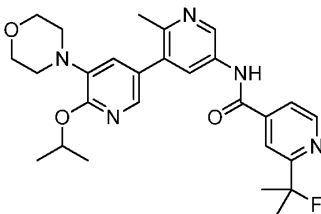
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,43 (д, J=6,26 Гц, 6Н), 2,29 (с, 3Н), 3,19 (дд, J=5,48, 3,91 Гц, 4Н), 3,83-3,94 (м, 4Н), 5,42 (дт, J=12,23, 6,21 Гц, 1Н), 7,28 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,30-7,36 (м, 1Н), 7,60-7,67 (м, 2Н), 7,78 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,64-8,70 (м, 1Н), 9,08 (д, J=1,17 Гц, 1Н), 9,36 (д, J=1,96 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,1, комнатная температура=1,06 мин.

Пример 952. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



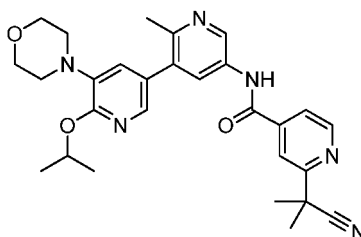
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,43 (д, J=6,26 Гц, 6Н), 2,06 (т, J=18,78 Гц, 3Н), 2,72 (с, 3Н), 3,12-3,21 (м, 4Н), 3,82-3,92 (м, 4Н), 5,47 (кв., J=6,16 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,02-8,07 (м, 1Н), 8,26-8,29 (м, 1Н), 8,48 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,88 (дд, J=5,09, 0,78 Гц, 1Н), 9,37 (д, J=2,35 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=498,1, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 953. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



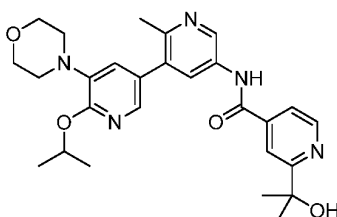
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,43 (д, J=6,26 Гц, 6Н), 1,66-1,83 (м, 6Н), 2,73 (с, 3Н), 3,10-3,22 (м, 4Н), 3,82-3,93 (м, 4Н), 5,47 (кв., J=6,16 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 7,85 (дд, J=5,09, 1,56 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,14-8,18 (м, 1Н), 8,50 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,75-8,80 (м, 1Н), 9,39 (д, J=2,35 Гц, 1Н). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=494,1, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 954. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



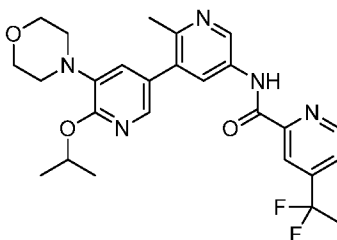
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=5,87$ Гц, 6H), 1,84 (с, 6H), 2,72 (с, 3H), 3,12-3,21 (м, 4H), 3,83-3,93 (м, 4H), 5,47 (кв., $J=6,16$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,86-7,92 (м, 2H), 8,14-8,18 (м, 1H), 8,47 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,84 (дд, $J=5,09$, 0,78 Гц, 1H), 9,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=501,1$, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 955. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



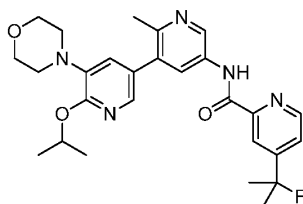
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 1,64 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 3,13-3,20 (м, 4H), 3,84-3,92 (м, 4H), 5,47 (дт, $J=12,23$, 6,21 Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,91-7,95 (м, 1H), 8,34 (дд, $J=1,76$, 0,98 Гц, 1H), 8,48 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,77 (дд, $J=5,28$, 0,98 Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=492,1$, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 956. 4-(1,1-Дифторэтил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



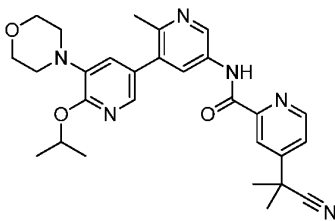
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=5,87$ Гц, 6H), 2,02 (т, $J=18,58$ Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,14-3,22 (м, 4H), 3,81-3,93 (м, 4H), 5,48 (дт, $J=12,23$, 6,21 Гц, 1H), 7,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,81-7,86 (м, 1H), 7,89 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,38-8,41 (м, 1H), 8,70 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,88-8,92 (м, 1H), 9,46 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=498,1$, комнатная температура=0,85 мин.

Пример 957. 4-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



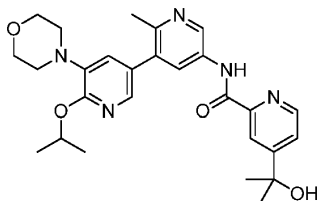
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=6,26$ Гц, 6H), 1,67-1,81 (м, 6H), 2,72 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 4H), 3,83-3,93 (м, 4H), 5,48 (дт, $J=12,23$, 6,21 Гц, 1H), 7,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=5,28$, 1,76 Гц, 1H), 7,89 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,28-8,32 (м, 1H), 8,70 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,46 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=494,1$, комнатная температура=0,87 мин.

Пример 958. 4-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



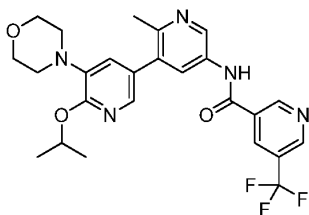
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, J=5,87 Гц, 6H), 1,83 (с, 6H), 2,72 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 4H), 3,80-3,92 (м, 4H), 5,42-5,54 (м, 1H), 7,32 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,09, 1,96 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=1,96, 0,78 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,79-8,84 (м, 1H), 9,47 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,1, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 959. 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(6'-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



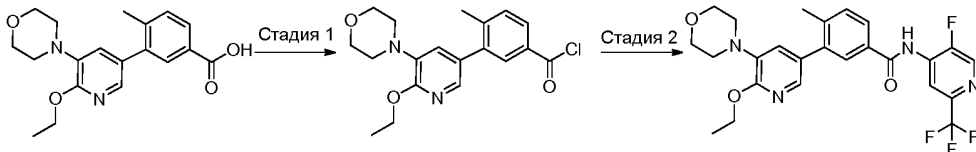
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (д, J=6,26 Гц, 6H), 1,59 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 3,15-3,21 (м, 4H), 3,83-3,92 (м, 4H), 5,48 (дт, J=12,23, 6,21 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,09, 1,96 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,41 (дд, J=1,96, 0,78 Гц, 1H), 8,67 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,70 (дд, J=5,09, 0,78 Гц, 1H), 9,45 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=492,1, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 960. N-(6-изопропокси-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-5-(трифторметил)-никотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, J=6,26 Гц, 6H), 2,71 (с, 3H), 3,14-3,21 (м, 4H), 3,83-3,93 (м, 4H), 5,47 (кв., J=6,26 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,73-8,77 (м, 1H), 9,14-9,18 (м, 1H), 9,33 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,43 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,1, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 961. 3-(6-Этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-N-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-4-метилбензамид

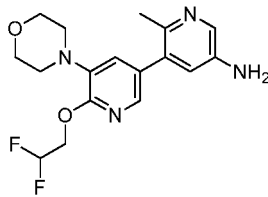


Стадия 1. К раствору 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты (1,0 экв.) в DCM (0,06M) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (2,0 экв.), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После концентрации в вакууме сырой остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 5-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амин (1,0 экв.) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (0,17М) и добавляли NaHMDS (2,0 экв.) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К этой смеси добавляли сырой раствор из вышеуказанной реакции и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили, добавляя воду, затем разделяли между этилацетатом и органическую фазу концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, а затем ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-N-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-4-метилбензамида с выходом 10%.

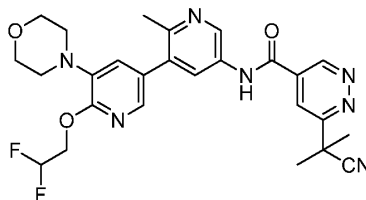
¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 1,48 (т, J=6,94 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,14-3,23 (м, 4H), 3,84-3,93 (м, 4H), 4,51 (д, J=6,94 Гц, 2H), 7,32 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,89-7,95 (м, 1H), 8,64 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,79 (д, J=5,99 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=505.0, комнатная температура=1,07 мин.

Синтез 6'-(2,2-дифторэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амина



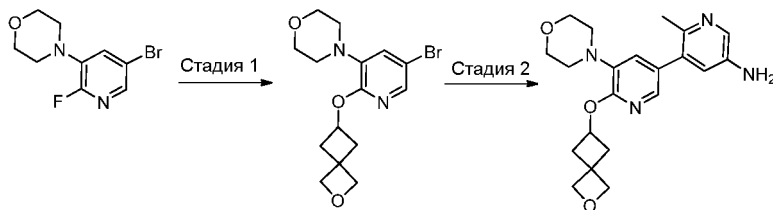
К дегазированному раствору 4-(5-бром-2-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в DME и 2M Na_2CO_3 (3:1, 0,1M) добавляли 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,1 экв.) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч на масляной бане. ЖХ-МС указывала на завершение реакции. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO, элюировали от 0-100% этилацетатом в гептане, а затем 10% метанолом в этилацетате). Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 6'-(2,2-дифторэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амина с выходом 79%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=351, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 962. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-(2,2-дифторэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,92 (с, 6H), 2,63 (с, 3H), 3,12-3,19 (м, 4H), 3,79-4,03 (м, 4H), 4,66 (тд, $J=14,18, 3,72$ Гц, 2H), 6,04-6,57 (м, 1H), 7,34 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,28-8,48 (м, 2H), 9,16 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,66 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=524,1, комнатная температура=0,66 мин.

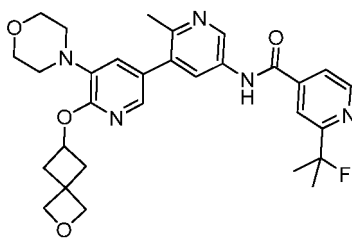
Синтез 6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амина



Стадия 1. К раствору 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ола (1,5 экв.) в диоксане (0,13M) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолин (1,0 экв.) и реакцию смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли еще 1,5 экв. 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ола и гидрида натрия и нагревали еще 3 ч. Смесь осторожно выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на испарительной колонке с силикагелем системы Grace, элюируя гептаном и 0-50% этилацетатом. Чистые фракции концентрировали с получением 4-(2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-5-бромпиридин-3-ил)морфолина в виде бледно-желтого масла с выходом 72%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=355,1/357,1, комнатная температура=0,86 мин.

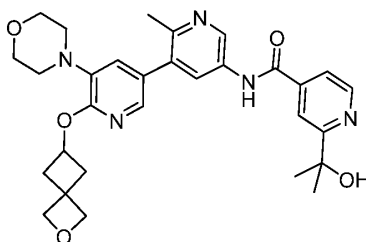
Стадия 2. Раствор 4-(2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-5-бромпиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,2 экв.) в DME (0,1M) и карбонате натрия (2M водн, 3,0 экв.) продували аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,05 экв.), и смесь снова продували аргоном, затем нагревали до 100°C в течение 1 ч. Смесь выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на испарительной колонке с силикагелем системы Grace, элюируя DCM и 0-15% метанолом. Фракции продукта концентрировали с получением 6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амин в виде светло-коричневой пены с выходом 86%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=383,1, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 963. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



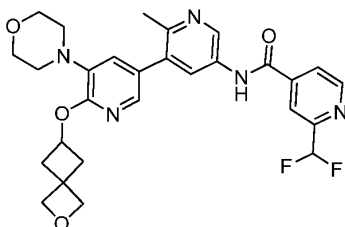
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,74 (д, $J=1,00$ Гц, 6H), 2,32-2,42 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,81-2,92 (м, 2H), 3,09-3,18 (м, 4H), 3,83-3,90 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,17 (т, $J=7,04$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=548,3, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 964. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



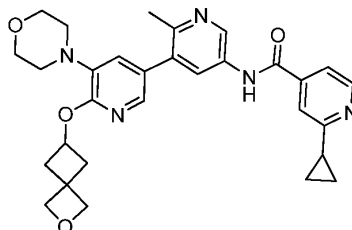
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,59 (с, 6H), 2,30-2,43 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,82-2,93 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 4H), 3,79-3,91 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,17 (кв., $J=6,95$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=5,28, 1,76$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,69 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=546,3, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 965. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(дифторметил)изоникотинамид



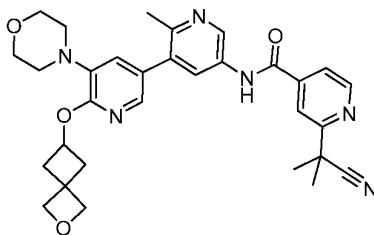
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,28-2,41 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,81-2,94 (м, 2H), 3,07-3,16 (м, 4H), 3,75-3,92 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,17 (т, $J=6,85$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J=1,00$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,80-8,90 (м, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=538,3, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 966. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-циклопропилизоникотинамид



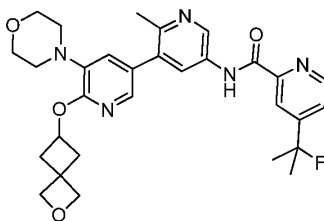
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,02-1,14 (м, 4H), 2,16-2,26 (м, 1H), 2,33-2,41 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,88 (дд, $J=10,47, 7,14, 3,13$ Гц, 2H), 3,09-3,16 (м, 4H), 3,81-3,90 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,16 (т, $J=6,85$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,75 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=528,3, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 967. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотинамид



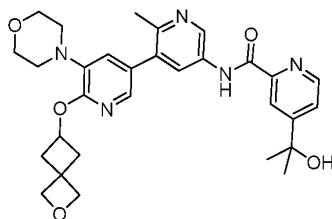
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,82 (с, 6H), 2,32-2,41 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,81-2,93 (м, 2H), 3,04-3,16 (м, 4H), 3,79-3,90 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,17 (кв., $J=6,95$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=4,89, 1,37$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,13 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=555,3, комнатная температура=0,70 мин.

Пример 968. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-(2-фторпропан-2-ил)пиколинамид



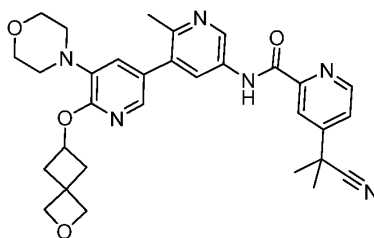
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,72 (д, $J=1,00$ Гц, 6H), 2,34-2,42 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,78-2,93 (м, 2H), 3,10-3,19 (м, 4H), 3,79-3,90 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 5,17 (т, $J=6,85$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=4,89, 1,76$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=548,3, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 969. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколинамид



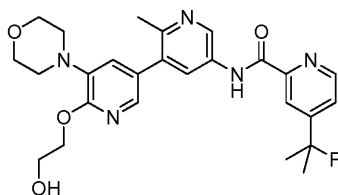
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57 (с, 6H), 2,32-2,43 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,75-2,95 (м, 2H), 3,06-3,18 (м, 4H), 3,76-3,93 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 5,17 (т, $J=6,85$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=5,28, 1,76$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=546,3, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 970. N-(6'-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамид



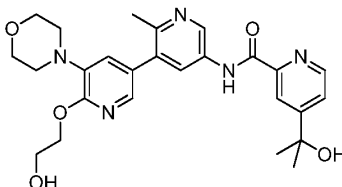
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,34-2,42 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,80-2,93 (м, 2H), 3,10-3,17 (м, 4H), 3,75-3,92 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 5,17 (кв., $J=6,95$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=5,09, 1,96$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=555,3, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 971. 4-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(6'-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



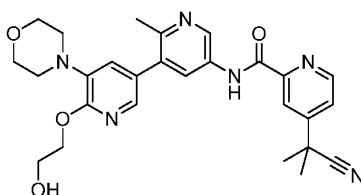
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,68-1,78 (м, 6H), 2,71 (с, 3H), 3,13-3,23 (м, 4H), 3,80-3,90 (м, 4H), 3,93-3,98 (м, 2H), 4,51-4,56 (м, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,70 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,86-7,91 (м, 1H), 8,29 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,48 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=496,1$, комнатная температура=0,55 мин.

Пример 972. N-(6'-(2-Гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколинамид



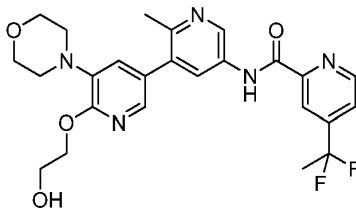
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,58 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 3,12-3,24 (м, 4H), 3,81-3,91 (м, 4H), 3,93-3,98 (м, 2H), 4,52-4,57 (м, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,76 (дд, $J=5,09, 1,57$ Гц, 1H), 7,87-7,91 (м, 1H), 8,40 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,49 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=494,1$, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 973. 4-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



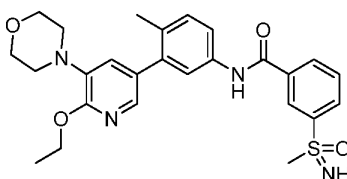
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 3,13-3,23 (м, 4H), 3,79-3,91 (м, 4H), 3,93-3,99 (м, 2H), 4,49-4,58 (м, 2H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,84 (дд, $J=5,48, 1,96$ Гц, 1H), 7,87-7,91 (м, 1H), 8,43 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,48 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=503,1$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 974. 4-(1,1-Дифторэтил)-N-(6'-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,01 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,65 (с, 3H), 3,16-3,24 (м, 4H), 3,84-3,91 (м, 4H), 3,93-4,01 (м, 2H), 4,47-4,57 (м, 2H), 7,33 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,57 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=500,1$, комнатная температура=0,66 мин.

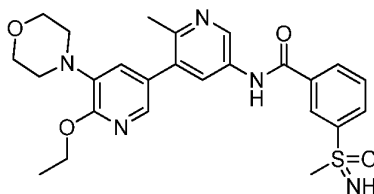
Пример 975. N-(3-(6-этокси-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(S-метилсульфонимидоил)бензамид



^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,45 (т, $J=7,09$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,14 (ушир.с, 4H), 3,67

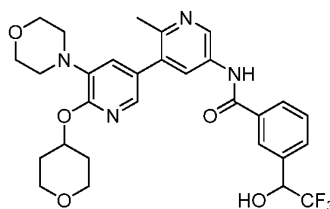
(с, 3H), 3,81-3,91 (м, 4H), 4,46 (кв., J=7,15 Гц, 2H), 7,23 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,51 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,20, 2,21 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,91 (т, J=7,88 Гц, 1H), 8,30-8,35 (м, 1H), 8,41 (д, J=7,88 Гц, 1H), 8,67 (т, J=1,73 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=495,1, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 976. N-(6'-этоксид-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(S-метилсульфонимидо-ил)бензамид



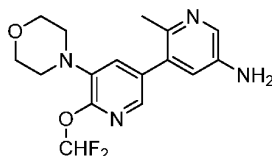
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,46 (т, J=7,09 Гц, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,16 (дд, J=5,36, 3,78 Гц, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,84-3,89 (м, 4H), 4,50 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,32 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,91 (т, J=7,88 Гц, 1H), 8,34 (ддд, J=7,88, 1,89, 0,95 Гц, 1H), 8,42 (дт, J=7,80, 1,30 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,71 (т, J=1,89 Гц, 1H), 9,37 (д, J=2,21 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=496,1, комнатная температура=0,55 мин

Пример 977. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензамид



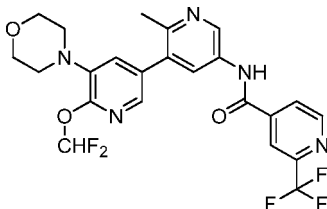
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=573,1, комнатная температура=0,70 мин.

Синтез 6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-амина



К раствору 4-(5-бром-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (1,2 экв.) в DME (0,4M) добавляли карбонат натрия (2M, 1,0 экв.) и аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 экв.) и смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой, органический слой сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-15% метанол в DCM) с получением 6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-амина с выходом 92%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=337,0, комнатная температура=0,54 мин.

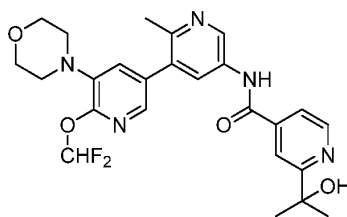
Пример 978. N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 3,05-3,13 (м, 4H), 3,74-3,75 (м, 3H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,85-7,98 (м, 1H), 8,08 -8,11 (м, 1H), 8,18-8,24 (м, 1H), 8,36-8,41 (м, 1H), 8,86-8,92 (м, 1H), 8,99-9,05 (м, 1H), 10,96-10,99 (м, 1H).

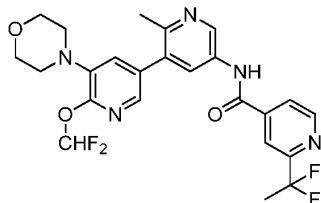
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=510,1, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 979. N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



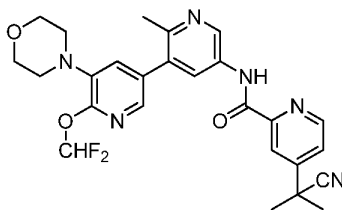
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,48 (с, 6H), 3,00-3,16 (м, 4H), 3,69-3,82 (м, 4H), 4,17-4,27 (м, 1H), 7,48-7,63 (м, 1H), 7,70-7,81 (м, 1H), 7,87-7,99 (м, 1H), 8,12-8,26 (м, 2H), 8,67-8,78 (м, 1H), 8,94-9,02 (м, 1H), 10,87-10,97 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=500, 2, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 980. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



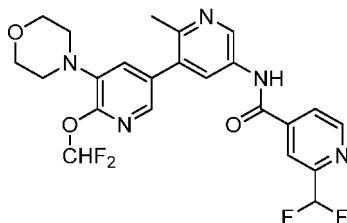
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=506,1 комнатная температура=0,72 мин.

Пример 981. 4-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиколинамид



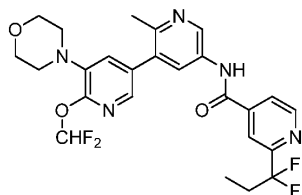
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 3,04-3,16 (м, 4H), 3,66-3,87 (м, 4H), 7,45-7,55 (м, 1H), 7,75-7,79 (м, 1H), 7,82-7,98 (м, 2H), 8,23-8,30 (м, 2H), 8,75-8,83 (м, 1H), 9,04-9,12 (м, 1H), 11,01-11,13 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=509,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 982. N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(дифторметил)изоникотинамид



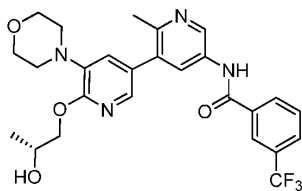
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 0,85-1,02 (м, 3H), 2,26-2,38 (м, 1H), 3,04-3,11 (м, 3H), 3,67-3,81 (м, 4H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,75-7,83 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 8,00-8,08 (м, 1H), 8,13-8,24 (м, 2H), 8,86-8,99 (м, 2H), 10,93-11,02 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=492,2, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 983. N-(6'-(дифторметокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторпропил)изоникотинамид



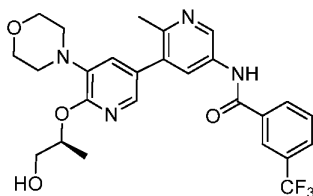
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 3,04-3,16 (м, 4H), 3,70-3,72 (м, 4H), 7,05-7,12 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 1H), 7,72-7,79 (м, 1H), 7,86-7,91 (м, 1H), 8,02-8,13 (м, 2H), 8,17-8,25 (м, 1H), 8,88-8,97 (м, 2H), 10,89-10,99 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=520,2, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 984. (R)-N-(6'-(2-гидроксипропокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



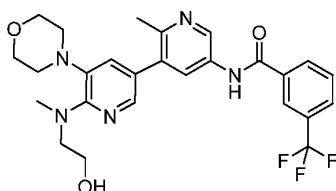
К раствору гидрида натрия (4,2 экв.) в DMA добавляли R-1,2-пропандиол (4,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлажденную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и чистые фракции представляли собой свободные основания и их лиофилизировали с получением (R)-N-(6'-((2-гидроксипропокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида в виде основного продукта с выходом 10%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,1, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 985. (S)-N-(6'-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору (S)-N-(6'-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,04M) при -78°C добавляли 1M бор трибромид в DCM (1,2 экв.) и смесь нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили одной каплей метанола и разделяли между DCM и водой. Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (S)-N-(6'-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 17%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,1, комнатная температура=0,69 мин.

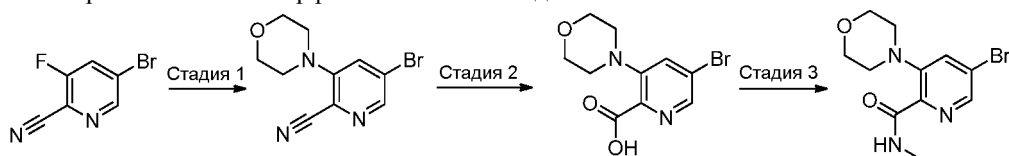
Пример 986. N-(6'-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в ДМФ (0,25M) добавляли 2-(метиламино)этанол (3,0 экв.), и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 суток. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(6'-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 12%.

¹H ЯМР (400 МГц, δ м.д. 2,63 (с, 3H), 3,05-3,13 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,84-3,89 (м, 2H), 3,90-3,95 (м, 4H), 3,96-4,03 (м, 2H), 7,70 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,92-8,00 (м, 2H), 8,28 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,35 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,1, комнатная температура=0,59 мин.

Синтез 5-бром-N-метил-3-морфолинопиколинамида



Стадия 1. Раствор 5-бром-3-фторпиколинитрила (1,0 экв.), морфолин (1,1 экв.) и DIEA (2,0 экв.) в CAN (0,5M) нагревали до 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и

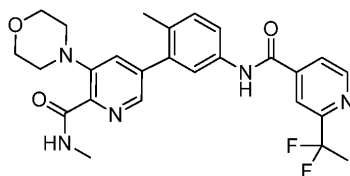
фильтровали. Осадок сушили с получением 5-бром-3-морфолинопиколонитрила в виде желтого кристаллического твердого вещества с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=267,9/269,9, комнатная температура=0,79 мин.

Стадия 2. Раствор 5-бром-3-морфолинопиколонитрила (1,0 экв.) в этаноле (1,0М) обрабатывали 6М водным раствором гидроксида натрия (10,0 экв.) и перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Летучие соединения удаляли в вакууме и смесь подкисляли до pH 4 с помощью 2М HCl. К этой смеси добавляли ацетонитрил и лиофилизировали с получением 5-бром-3-морфолинопиколойной кислоты в виде желтого твердого продукта с выходом 50%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=286,9/288,9, комнатная температура=0,41 мин.

Стадия 3. К раствору 5-бром-3-морфолинопиколойной кислоты (1,0 экв.), EDC (1,1 экв.) и HOAt (1,1 экв.) и метиламина гидрохлорида (1,2 экв.) в ДМФ (0,3М) добавляли DIEA (2,2 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщ. бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-N-метил-3-морфолинопиколонида с выходом 58% в виде бесцветного остатка. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=299,9/301,9, комнатная температура=0,47 мин.

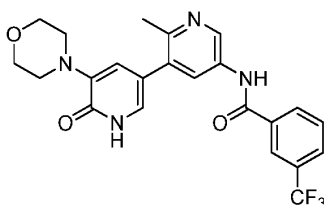
Примечание: следующие несколько примеров осуществляли посредством реакции присоединения Сузуки на последней стадии.

Пример 987. 5-(5-(2-(1,1-Дифторэтил)изоникотинамидо)-2-метилфенил)-N-метил-3-морфолинопиколонида



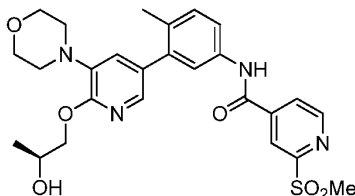
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,05 (т, J=18,78 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 3,91-4,01 (м, 4H), 7,41 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,09 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=496,2, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 988. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



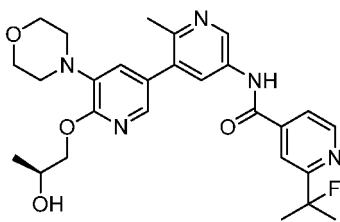
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=469,1, комнатная температура=0,65 мин.

Пример 989. (S)-N-(3-(6-(2-гидроксипропокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



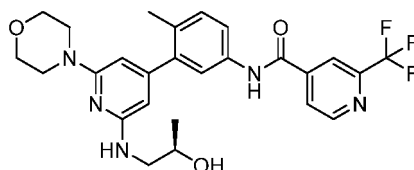
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsd>) δ м.д. 1,10-1,21 (м, 3H), 2,17-2,27 (м, 4H), 3,03-3,11 (м, 4H), 3,67-3,79 (м, 4H), 7,07-7,13 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,57-7,77 (м, 4H), 8,16-8,25 (м, 1H), 8,47-8,53 (м, 1H), 8,93-9,01 (м, 1H), 10,71-10,77 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=527,1, комнатная температура=0,71 мин.

Пример 990. (S)-2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(6'-(2-гидроксипропокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



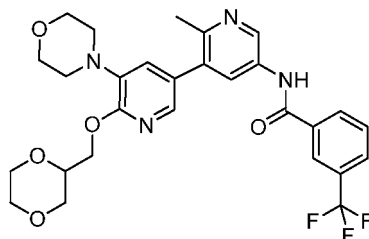
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,14-1,25 (м, 3H), 1,65-1,77 (м, 6H), 2,45 (с, 3H), 3,04-3,16 (м, 4H), 3,69-3,80 (м, 4H), 3,98-4,08 (м, 1H), 4,11-4,17 (м, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 4,76-4,91 (м, 2H), 7,15-7,28 (м, 2H), 7,73-7,80 (м, 2H), 7,83-7,89 (м, 2H), 8,00-8,12 (м, 4H), 8,74-8,79 (м, 1H), 8,85-8,93 (м, 1H), 10,72-10,80 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=510,2, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 991. (R)-N-(3-(2-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



Раствор N-(3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (1,0 экв.), (R)-1-аминопропан-2-ола (2,0 экв.), Pd-BrettPhos (0,1 экв.) и карбоната цезия (1,5 экв.) в t-BuOH (0,5M) продували аргоном и нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли DMSO и очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (R)-N-(3-(2-((2-гидроксипропил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида с выходом 37%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,1, комнатная температура=0,77 мин.

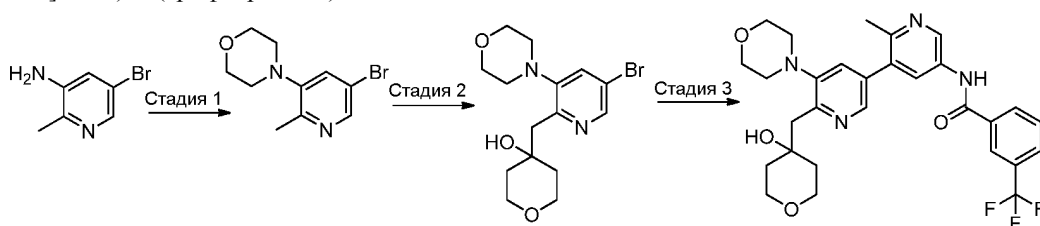
Пример 992. N-(6'-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Гидрид натрия (3,1 экв.) добавляли к диоксану (0,15M) при комнатной температуре. Добавляли (1,4-диоксан-2-ил)метанол (3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакцию перемешивали при 105°C в течение 3 ч. Охлажденную реакцию смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством флэш-хроматографии (0-10% метанол/DCM) с получением N-(6'-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 49%.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,21 (дт, J=1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,15 (ддд, J=8,0, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,82 (ддт, J=7,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 2H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=4,9 Гц, 2H), 3,91 (дтд, J=9,9, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 3,86-3,59 (м, 9H), 3,58-3,44 (м, 2H), 3,15-2,98 (м, 4H), 2,42 (с, 3H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=559,2, комнатная температура=0,77 мин.

Пример 993. N-(6'-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



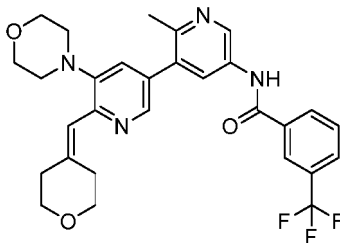
Стадия 1. К перемешанному раствору бис(2-бромэтил) эфира (2,0 экв.) в ДМФ при 0°C медленно добавляли гидрид натрия (4,0 экв.) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 15 мин, а затем добавляли 5-бром-2-метилпиридин-3-амин (1,0 экв.). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали на ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 4-(5-бром-2-метилпиридин-3-ил)морфолина с выходом 63%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=258,9, комнатная температура=0,43 мин.

Стадия 2. Раствор 4-(5-бром-2-метилпиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) в THF в атмосфере аргона охлаждали до -78°C и обрабатывали LDA (2,0 экв.). Раствор глубокого красного цвета перемешивали в течение 1 ч при -78°C, после чего по каплям добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем нагревали до комнатной температуры и гасили хлоридом аммония (воды.), экстрагировали этилацетатом (3×), сушили, фильтровали и концентрировали с получением сырого масла. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат/гептан) с получением 4-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола с выходом 94%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=357,0/359,0, комнатная температура=0,53 мин.

Стадия 3. К раствору N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,5 экв.) и 4-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1,0 экв.) в DME (0,1М) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 экв.) и карбонат натрия (3,0 экв., 2М водный раствор) и реакционную смесь продували азотом. Смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 30 мин, затем гасили насыщ. бикарбонатом натрия, экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(6'-((4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 24%.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=9,7, 2,2 Гц, 2H), 8,32 (д кв., J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 8,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (ддт, J=7,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,78 (ддт, J=7,9, 7,2, 0,8 Гц, 1H), 3,93-3,86 (м, 4H), 3,86-3,71 (м, 4H), 3,26 (с, 2H), 3,11-3,04 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 1,81 (ддд, J=14,4, 10,1, 4,8 Гц, 2H), 1,56 (д, J=13,8 Гц, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=557,2, комнатная температура=0,64 мин.

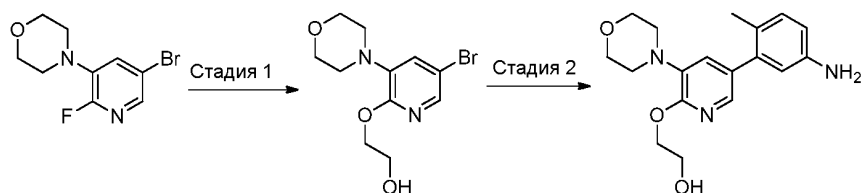
Пример 994. N-(6'-((дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-илиден)метил)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору N-(6'-((4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил) бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,1М) при -78°C в атмосфере аргона добавляли DAST (1,3 экв.) и раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Гасили путем добавления насыщ. бикарбоната натрия, экстрагировали DCM (3×), органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и чистые фракции лиофилизировали с получением N-(6'-((дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-илиден)метил)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил) бензамида с выходом 42%.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,12 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,48-8,42 (м, 2H), 8,32 (дд, J=1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 8,02-7,91 (м, 2H), 7,82-7,73 (м, 1H), 5,47 (т, J=1,5 Гц, 1H), 4,12 (кв., J=2,4 Гц, 2H), 3,91-3,84 (м, 5H), 3,84-3,75 (м, 4H), 3,09-3,02 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 2,14 (с, 2H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=539,2, комнатная температура=0,69 мин.

Синтез 2-((5-(5-амино-2-метилфенил)-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)этанола



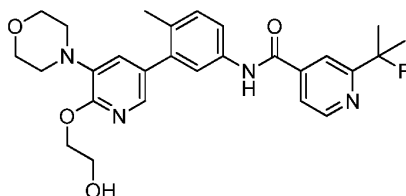
Стадия 1. К раствору этиленгликоля (5,0 экв.) в диоксане и ДМФ (4:1, 0,08М) добавляли гидрид на-

трия (5,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)морфолин (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Смесь осторожно выливали на воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат/гептан) с получением 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)этанола в виде желтого масла с выходом 54%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=302,9/304,9, комнатная температура=0,63 мин.

Стадия 2. Раствор 2-((5-бром-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)этанола (1,0 экв.), 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,9 экв.), PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 экв.) и карбоната натрия (4,0 экв., 2М водный раствор) нагревали при 80°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, элюировали 0-10% метанолом в DCM), и чистые фракции концентрировали с получением 2-((5-(5-амино-2-метилфенил)-3-морфолинопиридин-2-ил)окси)этанола в виде коричневой пены с выходом 56%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=330,0, комнатная температура=0,46 мин.

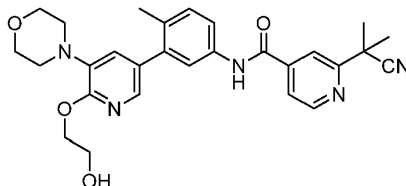
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 919 выше, используя подходящие исходные вещества.

Пример 997. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



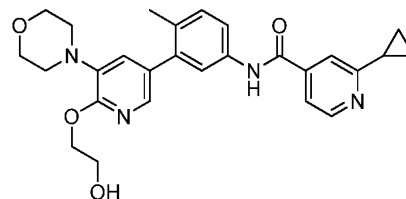
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=495,2, комнатная температура=0,80 мин.

Пример 998. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



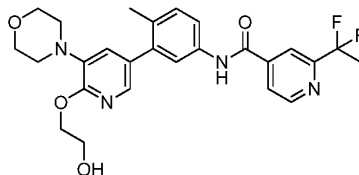
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,2, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 999. 2-Циклопропил-N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



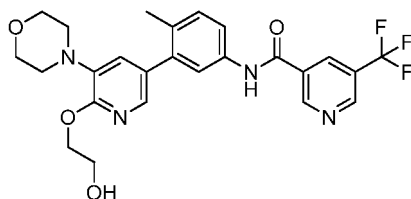
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=475,2, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 1000. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



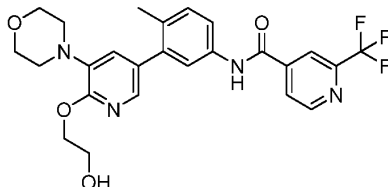
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=499,2, комнатная температура=0,82 мин.

Пример 1001. N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(трифторметил)никотинамид



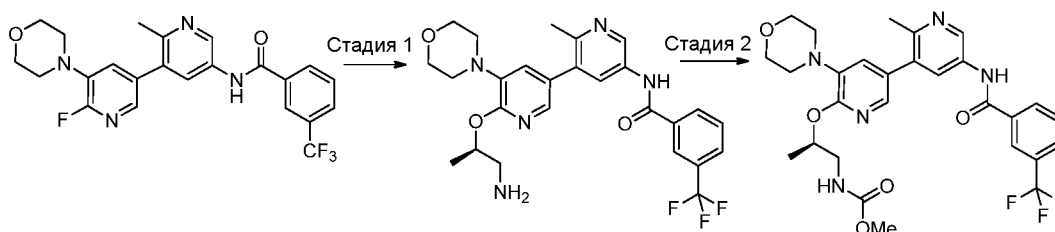
ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,2, комнатная температура=0,83 мин.

Пример 1002. N-(3-(6-(2-гидроксиэтокси)-5-морфолинопиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,2, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 1003. (R)-метил (2-((2'-метил-5-морфолино-5'-(3-(трифторметил)бензамидо)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)окси)пропил)карбамат

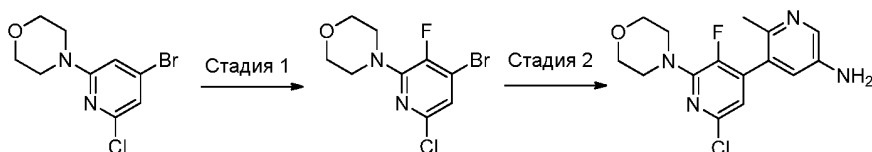


Стадия 1. К диоксану (0,09M) добавляли гидрид натрия (3,1 экв.) при комнатной температуре. Добавляли (R)-1-аминопропан-2-ол (3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакцию смесь нагревали до 60°C в течение 5 ч. Охлажденную реакцию смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь хроматографией на силикагеле (0-10% метанол:DCM) и чистые фракции концентрировали с получением (R)-N-(6'-((1-аминопропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 20%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,1, комнатная температура=0,64 мин.

Стадия 2. (R)-N-(6'-((1-аминопропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) в DCM (0,03M), а затем метил хлорформиат (1,2 экв.) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Гасили путем добавления насыщ. бикарбоната натрия, экстрагировали DCM (3×), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток еще раз растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (R)-метил(2-((2'-метил-5-морфолино-5'-(3-(трифторметил)бензамидо)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)окси)пропил)карбамата с выходом 32%.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (дт, J=1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,32-8,24 (м, 1H), 8,00-7,92 (м, 1H), 7,87 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,31 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,44 (тд, J=6,6, 4,5 Гц, 1H), 3,86 (т, J=4,7 Гц, 4H), 3,62 (с, 3H), 3,53-3,36 (м, 2H), 3,21-3,07 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,3 Гц, 3H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=574,2, комнатная температура=0,77 мин.

Синтез 6'-хлор-3'-фтор-2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-5-амина



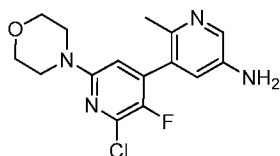
Стадия 1. 4-(4-Бром-6-хлорпиридин-2-ил)морфолин (1,0 экв.) растворяли в ацетонитриле (0,1M). Добавляли Selectfluor (1,1 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (ISCO,

0-10% этилацетат/гептан) с получением 4-(4-бром-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)морфолина с получением 42% и 4-(4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)морфолина с выходом 14%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=294,7, комнатная температура=0,95 и 0,99 мин.

Стадия 2. К раствору 4-(4-бром-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,7 экв.) в DME (0,04M) и карбоната натрия (2M, 3,0 экв.) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,03 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь выливали на ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10% метанол:этилацетат:гептан) с получением 6'-хлор-3'-фтор-2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-амин в виде желтого твердого продукта с выходом 3 9%.

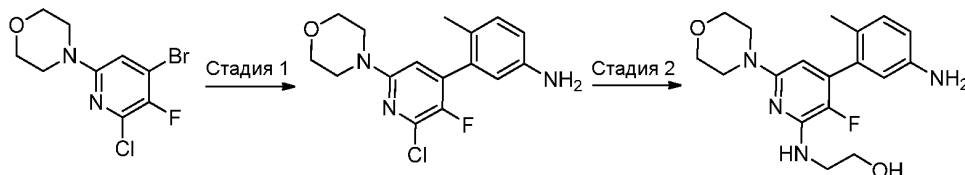
¹H ЯМР (400 МГц, <cdcl₃>) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 4H), 3,66 (ушир.с, 2H), 3,80-3,85 (м, 4H), 6,63 (д, J=3,91 Гц, 1H), 6,79-6,84 (м, 1H), 8,08 (д, J=2,74 Гц, 1H)

Синтез 2'-хлор-3'-фтор-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридина]-5-амин



К раствору 4-(4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,4 экв.) в DME (0,02M) и Na₂CO₃ (2M водн.) (3,0 экв.) добавляли Pd(PPh₃)₄ и нагревали (термически) при 100°C в течение 2 ч. ЖХ-МС указывала на полное потребление исходного вещества с достаточно полным превращением в целевой продукт. Смесь выливали на воду со льдом и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Смесь абсорбировали на целит и очищали при помощи хроматографии на испарительной колонке ISCO (силикагель, 10% метанол в EtOAc:гептан). Фракции продукта элюировали примерно 40% EtOAc и концентрировали с получением 2'-хлор-3'-фтор-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-амин с выходом 77% в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=322,9, комнатная температура=0,62 мин.

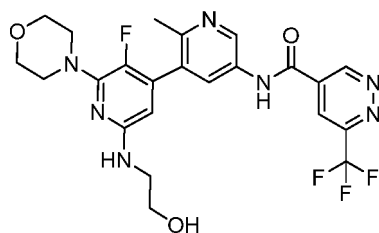
Синтез 2-((4-(5-амино-2-метилфенил)-3-фтор-6-морфолинопиридин-2-ил)амино)этанола



Стадия 1. К раствору 4-(4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,2 экв.) в DME (0,1M) и Na₂CO₃ (2M водн.) (3,0 экв.) добавляли Pd(PPh₃)₄ и нагревали (термически) при 100°C в течение 2 ч. ЖХ-МС указывала на полное потребление исходного вещества с достаточно полным превращением в целевой продукт. Смесь выливали на воду со льдом и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Смесь абсорбировали на целит и очищали при помощи хроматографии на испарительной колонке ISCO (силикагель, 10% метанол в EtOAc:гептан). Фракции продукта элюировали примерно 40% EtOAc и концентрировали с получением 3-(2-хлор-3-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина с выходом 87%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=322, комнатная температура=0,62 мин.

Стадия 2. В сосуд для микроволновой печи добавляли 3-(2-хлор-3-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилин (1,0 экв.), 2-аминоэтанол (50 экв.), DIPEA (2,0 экв.) в NMP (0,2). Сосуд герметизировали гофрированной крышкой. Реакционную смесь затем нагревали до 250°C в течение 30 мин в микроволновой печи. LC-масс-спектрометрия показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия. Концентрировали с получением сырого вещества. Очищали 10% метанолом в этилацетате с получением 2-((4-(5-амино-2-метилфенил)-3-фтор-6-морфолинопиридин-2-ил)амино)этанола с выходом 43%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=347,0, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 1004. N-(3'-фтор-6'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида

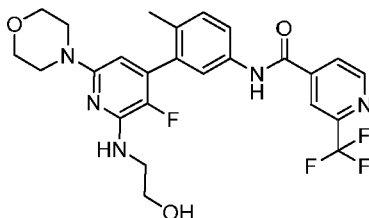


6-(Трифторметил)пиридазин-4-карбоновую кислоту (1,2 экв.), 2-((5-амино-5'-фтор-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)амино)этанол (1,0 экв.) и DIPEA (1,5 экв.) добавляли в DCM (0,09M). Добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксида (1,3 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение недели. Реакционную смесь непосредственно очищали при помощи хроматографии на силикагеле, а затем препаративной нейтральной ВЭЖХ с обращенной фазой, и чистые фракции лиофилизировали с получением N-(3'-фтор-6'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида с выходом 8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,48 (с, 3H), 3,39-3,54 (м, 7H), 3,73-3,88 (м, 7H), 4,61-4,71 (м, 1H), 5,76 (д, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,83 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=522,1, комнатная температура=0,62 мин.

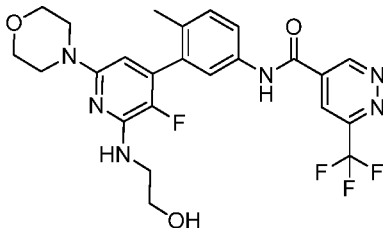
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 1004 выше, используя подходящие исходные вещества.

Пример 1006. N-(3-(3-фтор-2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



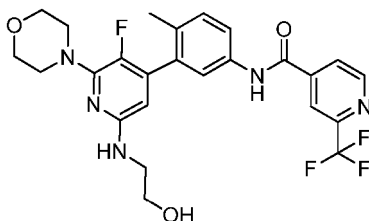
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,36-3,43 (м, 4H), 3,70 (м, 3H), 3,80-3,86 (м, 4H), 3,86-3,92 (м, 2H), 5,03 (ушир.с, 1H), 5,72 (ушир.с, 1H), 7,33 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,52 (ушир.с, 1H), 7,61 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=2,84$ Гц, 1H), 8,03 (ушир.с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,94 (д, $J=4,73$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=520,1, комнатная температура=0,86 мин.

Пример 1007. N-(3-(3-фтор-2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,23 (ушир.с, 3H), 3,35 (ушир.с, 4H), 3,66 (ушир.с, 2H), 3,76-3,88 (м, 8H), 5,01 (ушир.с, 1H), 5,66 (ушир.с, 1H), 7,30 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,45 (ушир.с, 1H), 7,62 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,64 (ушир.с, 1H), 9,78 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=521,1, комнатная температура=0,81 мин.

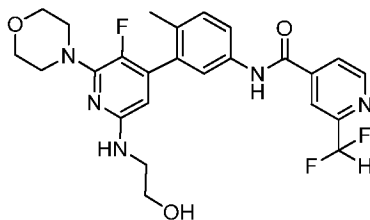
Пример 1008. N-(3-(3-фтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,19-2,31 (м, 3H), 2,97-3,29 (м, 1H), 3,36-3,55 (м, 6H), 3,76-3,92 (м, 6H), 4,64 (ушир.с, 1H), 7,29-7,39 (м, 2H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,58 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=3,47$ Гц, 1H), 8,13 (ушир.с, 2H), 8,93 (д, $J=4,41$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=519,9, комнатная температура=0,81 мин.

ратура=0,83 мин.

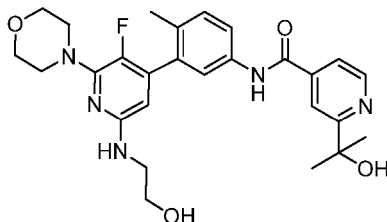
Пример 1009. 2-(Дифторметил)-N-(3-(3-фтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 3,18 (ушир.с, 1H), 3,38-3,53 (м, 6H), 3,76-3,87 (м, 6H), 4,64 (ушир.с, 1H), 5,79 (д, $J=2,84$ Гц, 1H), 6,55-6,89 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=4,41$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,84 (д, $J=5,04$ Гц, 1H).

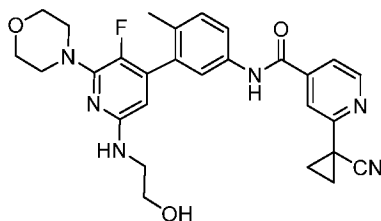
ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=502,1, комнатная температура=0,76 мин.

Пример 1010. N-(3-(3-Фтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



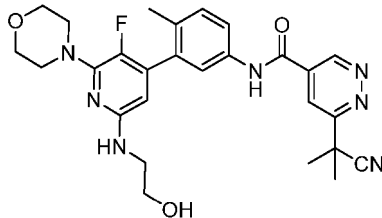
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,61 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 3,13-3,31 (м, 1H), 3,39-3,56 (м, 6H), 3,83 (д, $J=2,84$ Гц, 6H), 4,48-4,78 (м, 2H), 5,78 (ушир.с, 1H), 7,29-7,31 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5,04$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=510,2, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 1011. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(3-(3-фтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



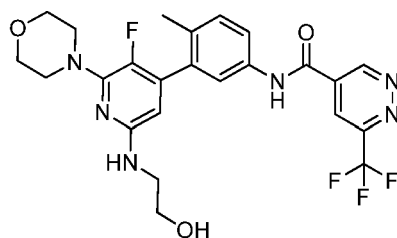
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,79-1,96 (м, 4H), 2,25 (д, $J=2,84$ Гц, 3H), 3,04 (ушир.с, 1H), 3,41-3,56 (м, 6H), 3,80-3,92 (м, 6H), 4,62 (ушир.с, 1H), 5,84 (д, $J=3,15$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=3,15$ Гц, 1H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,58-7,71 (м, 2H), 7,94 (ушир.с, 1H), 8,04 (ушир.с, 1H), 8,60-8,71 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=517,1, комнатная температура=0,79 мин.

Пример 1012. 6-(2-Цианоэтан-2-ил)-N-(3-(3-фтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



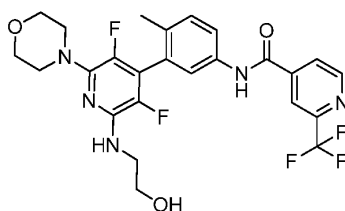
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,96 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,99-3,07 (м, 1H), 3,46-3,52 (м, 6H), 3,82-3,87 (м, 6H), 4,58-4,68 (м, 1H), 5,77-5,85 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,59-7,66 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,20-8,27 (м, 1H), 9,62 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=520,1, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 1013. N-(3-(3-фтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



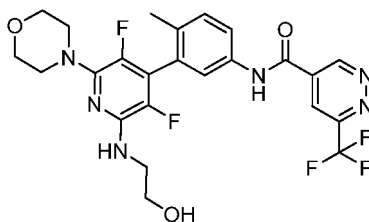
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,23 (с, 3H), 3,43-3,50 (м, 7H), 3,76-3,88 (м, 7H), 5,76 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,60 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 9,78 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=521,1$, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 1014. N-(3-(3,5-дифтор-2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



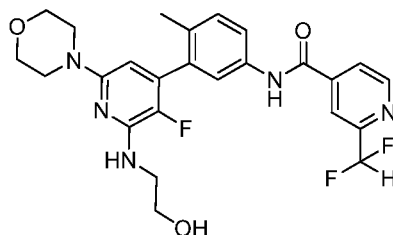
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,20-2,32 (м, 3H), 3,04 (ушир.с, 1H), 3,33-3,46 (м, 4H), 3,60-3,73 (м, 2H), 3,81-3,93 (м, 6H), 4,84 (ушир.с, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,57 (ушир.с, 1H), 7,63 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=3,47$ Гц, 1H), 8,04 (ушир.с, 1H), 8,12 (ушир.с, 1H), 8,94 (д, $J=4,41$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=538,1$, комнатная температура=0,94 мин.

Пример 1015. N-(3-(3,5-дифтор-2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



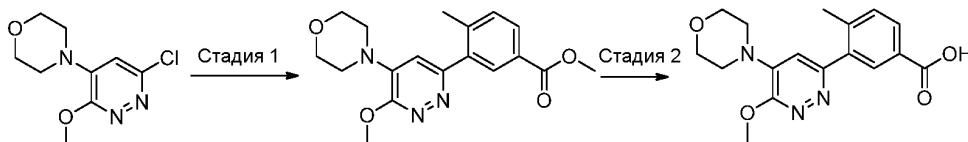
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,17-2,30 (м, 3H), 3,19 (ушир.с, 1H), 3,37 (д, $J=3,78$ Гц, 4H), 3,55-3,73 (м, 2H), 3,80-3,90 (м, 6H), 4,84 (ушир.с, 1H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,60-7,71 (м, 1H), 8,23-8,34 (м, 1H), 8,55-8,66 (м, 1H), 9,75-9,84 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=539,1$, комнатная температура=0,90 мин.

Пример 1016. 2-(Дифторметил)-N-(3-(3-фтор-2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,35-3,44 (м, 4H), 3,70 (ушир.с, 2H), 3,80-3,86 (м, 4H), 3,87-3,93 (м, 2H), 4,96-5,11 (м, 1H), 5,73 (ушир.с, 1H), 6,60-6,89 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,62 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=4,10$ Гц, 1H), 7,95 (ушир.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,87 (д, $J=5,04$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=502,1$, комнатная температура=0,79 мин.

Синтез 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты

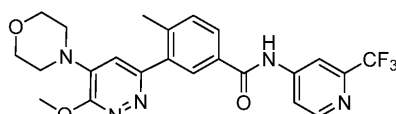


Стадия 1. К дегазированному раствору 4-(6-хлор-3-метоксипиридазин-4-ил)морфолина (1,0 экв.),

метил 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (2,0 экв.) и X-Phos (0,1 экв.) в THF (0,3M) добавляли K_3PO_4 (0,5M, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ночи, затем разделяли между этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-80% этилацетат/гептан), и чистые фракции концентрировали с получением метил 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилбензоата в виде желтого масла с выходом 55%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=344, комнатная температура=0,58 мин.

Стадия 2. К раствору метил 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилбензоата (1,0 экв.) в THF (0,13M) добавляли гидроксид лития (2,5 экв., 1M водный раствор), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор нейтрализовали 1M HCl и летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Продукт экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты с выходом 70%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=330,0, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 1017. 3-(6-Метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метил-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)бензамид

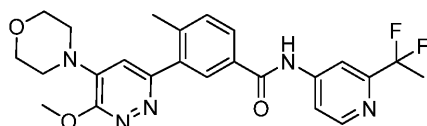


К перемешанному раствору 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты (1,0 экв.) в DCM (0,06M) при 0°C добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (1,2 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Этот раствор добавляли к еще одному раствору, содержащему 2-(трифторметил)пиридин-4-амин (1,3 экв.) и TEA (3,0 экв.) в DCM, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Чистые фракции лиофилизировали с получением 3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метил-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)бензамида с выходом 23%.

^1H ЯМР (400 МГц, $<cd3od>$) δ м.д. 2,45 (с, 3H), 3,83-3,90 (м, 4H), 3,97 (ушир.с, 4H), 4,18 (с, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=5,48, 1,96 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,83, 1,96 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,56 Гц, 1H), 8,61 (д, J=5,87 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=474,0, комнатная температура=0,71 мин.

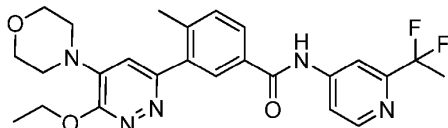
Соединения, перечисленные ниже, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для получения примера 1017 выше, используя подходящие исходные вещества.

Пример 1019. N-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-3-(6-метокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилбензамид



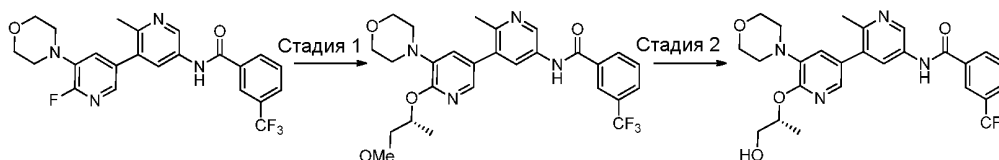
^1H ЯМР (400 МГц, $<cd3od>$) δ м.д. 1,99 (т, J=18,59 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,84-3,89 (м, 4H), 3,98 (ушир.с, 4H), 4,18 (с, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=5,87, 1,96 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,14-8,17 (м, 1H), 8,53 (д, J=5,48 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=470,1, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 1020. N-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-3-(6-этокси-5-морфолинопиридазин-3-ил)-4-метилбензамид



^1H ЯМР (400 МГц, $<cd3od>$) δ м.д. 1,51-1,57 (м, 3H), 1,99 (т, J=18,78 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,84-3,91 (м, 4H), 3,99 (ушир.с, 4H), 4,59 (кв., J=7,04 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=5,87, 1,96 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,56 Гц, 1H), 8,13-8,17 (м, 2H), 8,53 (д, J=5,87 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,3, комнатная температура=0,71 мин.

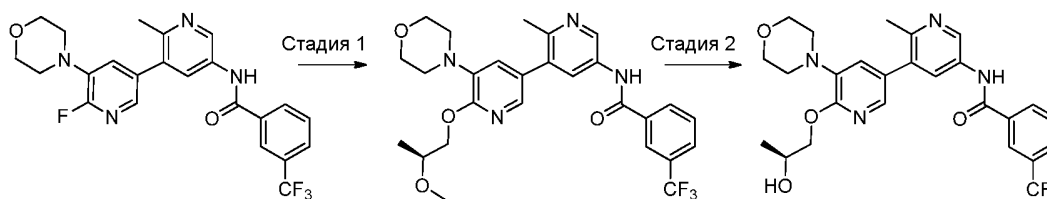
Пример 1021. (R)-N-(6'-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



Стадия 1. К раствору гидрида натрия (4,2 экв.) в DMAC при 90°C добавляли R-1-метокси-2-пропанол (4,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали и гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане, с получением (R)-N-(6'-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида в качестве целевого продукта. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=531,2 комнатная температура=0,78 мин.

Стадия 2. К раствору (R)-N-(6'-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил) бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,06M) при 90°C добавляли бор трибромид в DCM (1M, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили метанолом и концентрировали досуха. Сырой остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, и чистые фракции лиофилизировали с получением (R)-N-(6'-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил) бензамида. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,3 комнатная температура=0,71 мин.

Пример 1022. (S)-N-(6'-(2-гидроксипропокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид

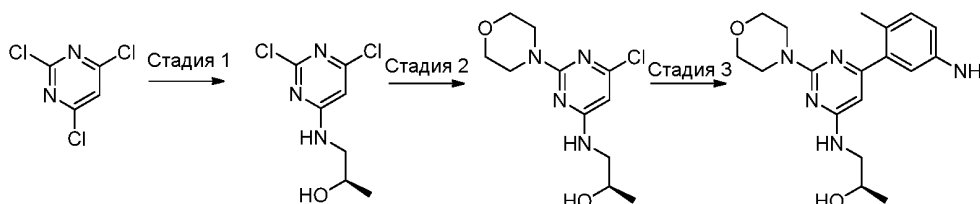


Стадия 1. К раствору гидрида натрия (4,2 экв.) в диоксане (0,02M) при 100°C добавляли (S)-2-метоксипропан-1-ол (4,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид (1,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали и гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане, до (S)-N-(6'-(2-метоксипропокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида в качестве целевого продукта с выходом 44%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=531,2 комнатная температура=0,77 мин.

Стадия 2. К раствору (S)-N-(6'-(2-метоксипропокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) в DCM (0,05M) добавляли трибромид бора в DCM (1M, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили метанолом и концентрировали досуха. Сырой остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, и чистые фракции лиофилизировали с получением (S)-N-(6'-(2-гидроксипропокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 9%.

¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,07-1,18 (м, 3H), 2,45-2,46 (м, 3H), 2,99-3,10 (м, 4H), 3,63-3,71 (м, 5H), 4,03-4,26 (м, 5H), 7,13-7,24 (м, 1H), 7,72-7,82 (м, 2H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,10-8,17 (м, 1H), 8,21-8,32 (м, 2H), 8,90-8,98 (м, 1H), 10,76-10,83 (м, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,2, комнатная температура=0,69 мин.

Синтез (R)-1-((6-(5-амино-2-метилфенил)-2-морфолинопиримидина-4-ил)амино)пропан-2-ола



Стадия 1. К раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (1,0 экв.) в диоксане (0,36M) при 0°C по каплям добавляли DIEA (1,1 экв.) и (R)-1-аминопропан-2-ол (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего данные TLC показали два изомерных продукта. Диоксан

упаривали в вакууме и остаток разделяли между водой и DCM. Органический слой разделяли и водный слой затем экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-60% этилацетатом в гептане) с получением (R)-1-((4,6-дихлорпиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ола и (R)-1-((4,6-дихлорпиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ола в виде белых твердых веществ с выходом 41 и 42% соответственно.

^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,05 (д, $J=6,26$ Гц, 3H), 3,08-3,27 (м, 2H), 3,76 (спт, $J=6,00$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 8,05 (т, $J=5,67$ Гц, 1H) и

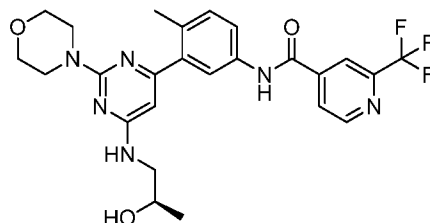
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,07 (д, $J=6,26$ Гц, 3H), 3,05-3,30 (м, 2H), 3,75 (дкв., $J=11,44$, 5,71 Гц, 1H), 4,84 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 8,22 (д, $J=5,48$ Гц, 1H).

Стадия 2. К раствору (R)-1-((2,6-дихлорпиримидин-4-ил)амино)пропан-2-ола (1,0 экв.) в диоксане (0,2M) добавляли DIEA (1,5 экв.) и морфолин (1,8 экв.) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 5 ч. Осадок фильтровали и диоксан упаривали в вакууме. Сырой твердый продукт помещали в DCM и промывали водой. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (R)-1-((6-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)пропан-2-ола с выходом 93%.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{<cdcl}_3\text{>}$) δ м.д. 1,24 (д, $J=6,26$ Гц, 3H), 3,26 (дт, $J=13,21$, 6,50 Гц, 1H), 3,44-3,57 (м, 1H), 3,69-3,79 (м, 9H), 4,01 (ушир.с, 1H), 5,04 (ушир.с, 1H), 5,75 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273, 275; комнатная температура=0,52 мин.

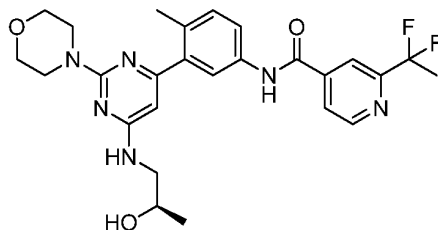
Стадия 3. К дегазированному раствору (R)-1-((6-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)пропан-2-ола (1,0 экв.) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,3 экв.) в DME и 2M карбонате натрия (3:1, 0,2M) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-100% этилацетат в гептане, затем 0-10% метанол в DCM) с получением (R)-1-((6-(5-амино-2-метилфенил)-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)пропан-2-ола в виде светло-коричневой пены с выходом 56%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=344, комнатная температура=0,41 мин.

Пример 1023. (R)-N-(3-(6-((2-гидроксипропил)амино)-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



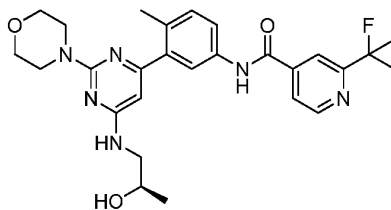
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{<cd}_3\text{od>}$) δ м.д. 1,24 (д, $J=6,26$ Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,46-3,62 (м, 2H), 3,81 (с, 8H), 3,98-4,04 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,92 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=517,3, комнатная температура=0,68 мин.

Пример 1024. (R)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(3-(6-((2-гидроксипропил)амино)-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



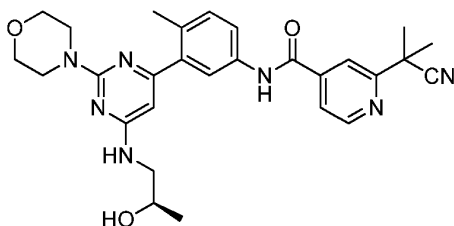
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{<cd}_3\text{od>}$) δ м.д. 1,24 (д, $J=6,26$ Гц, 3H), 2,04 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,45-3,63 (м, 2H), 3,76-3,86 (м, 8H), 3,97-4,06 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=513,1, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 1025. (R)-2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(3-(6-((2-гидроксипропил)амино)-2-морфолинопиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



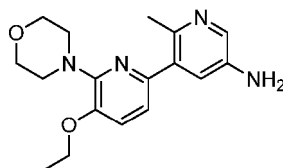
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,24 (д, J=6,26 Гц, 3H), 1,68-1,80 (м, 6H), 2,37 (с, 3H), 3,45-3,63 (м, 2H), 3,76-3,85 (м, 8H), 3,96-4,06 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,09 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=509,1, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 1026. (R)-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3-(6-((2-гидроксипропил)амино)-2-морфолино-пиримидин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



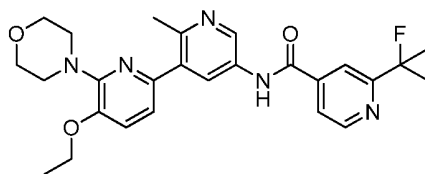
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,24 (д, J=6,26 Гц, 3H), 1,81 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 3,45-3,62 (м, 2H), 3,76-3,85 (м, 10 H) 3,97-4,06 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,78 (д, J=4,70 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=516,4, комнатная температура=0,67 мин.

Синтез 5-этокси-2'-метил-6-морфолино-[2,3'-бипиридина]-5'-амин



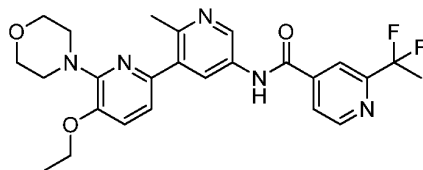
Раствор 2,6-дихлор-3-этоксипиридина (1,0 экв.) и морфолина (1,0 экв.) в NMP (0,6М) нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 30 мин. После этого LC/масс-спектрометрия указывала на неполное завершение реакции, смеси нагревали в течение 1 ч при 150°C. Охлажденную реакционную смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле, и чистые фракции использовали для следующей реакции. К раствору 4-(6-бром-3-этоксипиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.) в DME (0,4М) добавляли карбонат натрия (3,0 экв., 2М водный раствор), 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (1,0 экв.), PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 экв.) и реакционную смесь нагревали при 130°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь разделяли между насыщенным соевым раствором и этилацетатом. Органическую фазу сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-этокси-2'-метил-6-морфолино-[2,3'-бипиридин]-5'-амина с выходом 14%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=315,1, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 1027. N-(5-этокси-2'-метил-6-морфолино-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



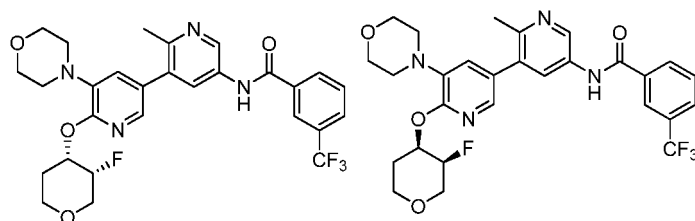
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,37 (т, J=7,04 Гц, 2H), 1,64-1,80 (м, 4H), 2,60 (с, 2H), 3,30-3,43 (м, 2H), 3,54-3,78 (м, 5H), 4,11 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,84 (д, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,35 (ушир.с, 1H), 8,78 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,87-8,96 (м, 1H), 10,88 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=480,1, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 1028. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(5-этокси-2'-метил-6-морфолино-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)изоникотинамид



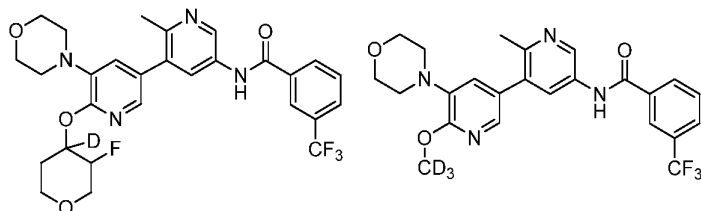
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{dms-}d_6$) δ м.д. 1,37 (т, $J=6,85$ Гц, 1H), 2,05 (т, $J=18,98$ Гц, 1H), 2,62 (с, 1H), 3,29-3,46 (м, 2H), 3,66-3,82 (м, 2H), 4,03-4,22 (м, 1H), 7,16 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,38 (ушир.с, 1H), 8,84-9,02 (м, 1H), 11,00 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=484,1$, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 1029. N-(6'-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид и пример 1030: N-(6'-(((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



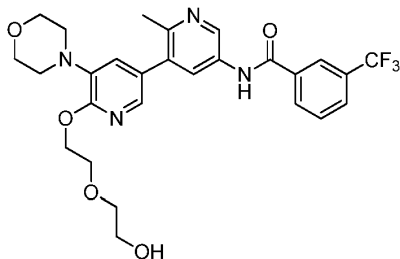
К раствору N-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.), 4-(5-бром-2-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)морфолина (1,0 экв.) и карбоната натрия (2М водный раствор, 3,0 экв.) в DME (0,15M) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и чистые фракции лиофилизировали с получением рацемического продукта. Два энантиомера разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (гептан/этанол:85/15, колонка AD-H, ВЭЖХ: 1 мл/мин) с получением пика 1 (6,889 мин, 12-минутный пробег) и пика 2 (9,523 мин, 12-минутный пробег). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=561,2$, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 1031. N-(6'-((4-дейтерио-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид и пример 1032: N-(2-метил-5'-морфолино-6'-(тридейтериометокси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



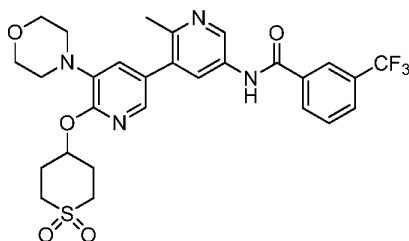
К раствору дигидро-2H-пиран-4(3H)-она (1,0 экв.) в CD_3OD (0,1M) добавляли NaBD_4 при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газа. Гасили насыщенным хлоридом аммония и дважды экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт непосредственно использовали в следующей стадии. К раствору N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (0,4 экв.) и 4-дейтерио-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ола (1,0 экв., содержащий CD_3ONa из предыдущей реакции) в THF (0,6M) добавляли гидрид натрия (3,0 экв.) и смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Раствор гасили водой и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(6'-((4-дейтерио-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида и N-(2-метил-5'-морфолино-6'-(тридейтериометокси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=562,0$, комнатная температура=0,79 мин и ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=476,1$, комнатная температура=0,76 мин соответственно.

Пример 1033. N-(6'-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



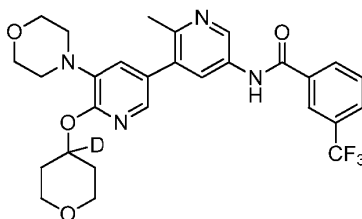
К раствору N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и 2,2'-оксидиэтанола (4,0 экв.) в THF (0,1M) добавляли гидрид натрия (4,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили насыщ. хлоридом аммония, органическую фазу концентрировали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(6'-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 27%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=547,1, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 1034. N-(6'-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



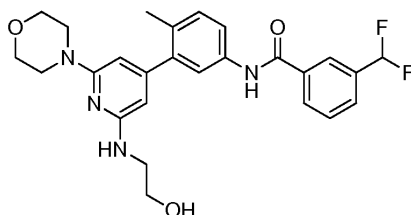
К раствору N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и 1,1-диоксида 4-гидрокситетрагидро-2Н-тиопирана (4,0 экв.) в THF (0,1M) добавляли гидрид натрия (4,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили насыщ. хлоридом аммония, органическую фазу концентрировали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(6'-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 65%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=591,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1035. N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((4-дейтериотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



К раствору N-(6'-фтор-2-метил-5'-морфолино-[3,3'-бипиридина]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида (1,0 экв.) и 4-дейтериотетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1,0 экв.) в THF (0,7M) добавляли гидрид натрия (3,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили водой, органическую фазу концентрировали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(2-метил-5'-морфолино-6'-((4-дейтериотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамида с выходом 65%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=544,1, комнатная температура=0,79 мин.

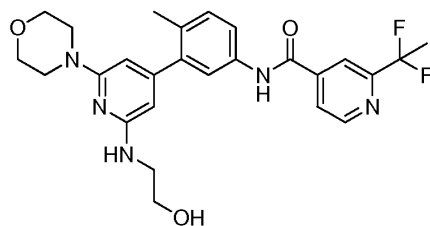
Пример 1036. 3-(Дифторметил)-N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



¹H ЯМР (500 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 3,54 (кв., J=5,04 Гц, 6H), 3,85 (дт, J=10,48, 5,00 Гц,

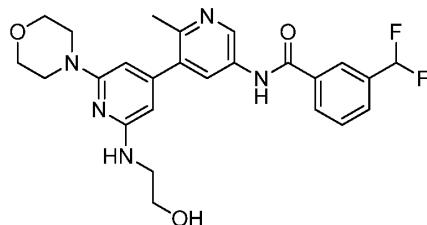
6H), 6,25 (д, J=14,82 Гц, 2H), 6,90 (т, J=56,40 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,56-7,61 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,77-7,81 (м, 2H), 8,10 (д, J=7,88 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=483,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1037. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



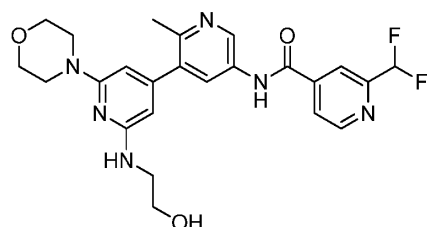
¹H ЯМР (500 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,06 (т, J=18,76 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,51-3,58 (м, 6H), 3,85 (дт, J=9,54, 4,85 Гц, 6H), 6,26 (д, J=14,82 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,20, 2,21 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,98 (д, J=5,04 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,04 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=498,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1038. 3-(Дифторметил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



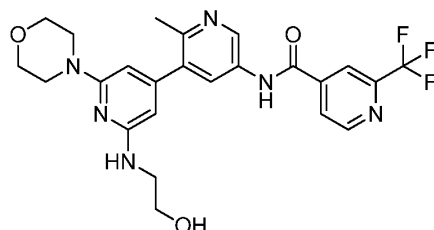
¹H ЯМР (500 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,63 (с, 3H), 3,51-3,59 (м, 6H), 3,79-3,87 (м, 6H), 6,17-6,24 (м, 1H), 6,92 (т, J=54,90 Гц, 1H), 7,69-7,75 (м, 1H), 7,84 (д, J=7,88 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,88 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,09 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=484,2, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 1039. 2-(Дифторметил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



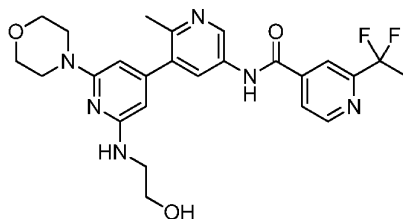
¹H ЯМР (500 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,61 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 6H), 3,80-3,88 (м, 6H), 6,17-6,27 (м, 1H), 6,87 (т, J=54,90 Гц, 1H), 8,07 (д, J=5,04 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,89 (д, J=5,04 Гц, 1H), 9,00 (ушир.с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=485,1, комнатная температура=0,48 мин.

Пример 1040. N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



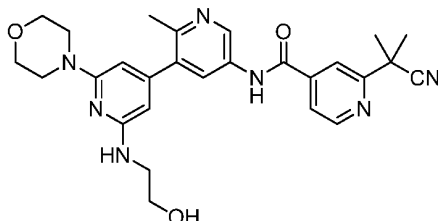
¹H ЯМР (500 МГц, <cd3od>) δ м.д. 2,63 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 6H), 3,80-3,88 (м, 6H), 6,20-6,28 (м, 1H), 8,41 (д, J=2,52 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 9,15 (с, 2H), 9,41 (д, J=1,89 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=503,2, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 1041. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



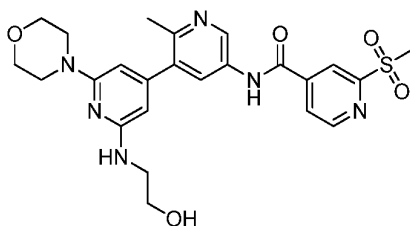
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,07 (т, $J=18,76$ Гц, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 6H), 3,80-3,88 (м, 6H), 6,20-6,28 (м, 1H), 8,03 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,52$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=4,73$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=1,58$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=499,2, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 1042. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



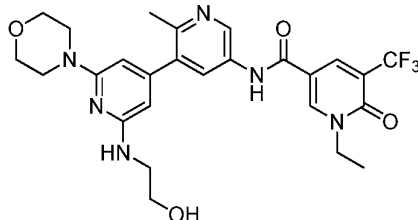
ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=502,2, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 1043. N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



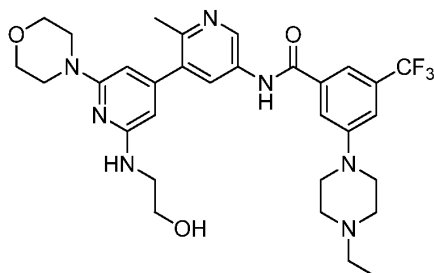
ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=513,1, комнатная температура=0,42 мин.

Пример 1044. 1-Этил-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



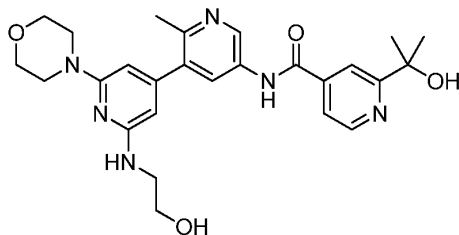
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (т, $J=7,09$ Гц, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,51-3,58 (м, 6H), 3,80-3,87 (м, 6H), 4,19 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 8,35 (д, $J=2,52$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=2,52$ Гц, 1H), 9,02 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=547,2, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 1045. 3-(4-Этилпиперазин-1-ил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-5-(трифторметил)бензамид



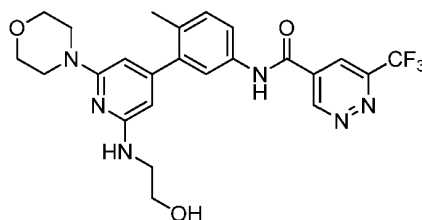
ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=614,2, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 1046. N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



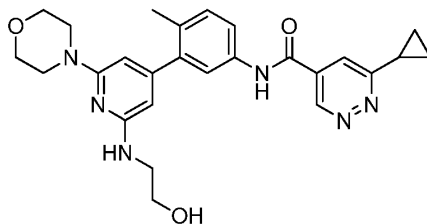
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,66 (с, 6H), 2,64 (с, 3H), 3,52-3,60 (м, 6H), 3,80-3,88 (м, 6H), 7,97 (дд, $J=5,36, 1,58$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=0,95$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=5,36$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,21$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=493,2, комнатная температура=0,39 мин.

Пример 1047. N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



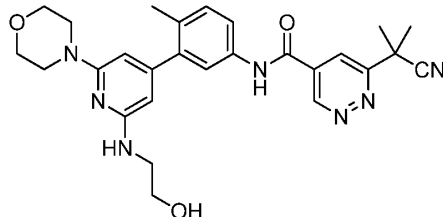
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,35 (с, 3H), 3,49-3,58 (м, 6H), 3,85 (дт, $J=9,69, 4,77$ Гц, 6H), 6,22-6,28 (м, 2H), 7,39 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,35, 2,05$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 9,89 (д, $J=1,58$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=503,1, комнатная температура=0,67 мин.

Пример 1048. 6-Циклопропил-N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



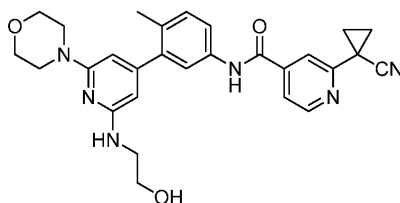
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,23-1,32 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,37-2,44 (м, 1H), 3,46-3,61 (м, 6H), 3,85 (дт, $J=9,30, 4,81$ Гц, 6H), 6,24-6,29 (м, 1H), 7,38 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,20, 2,21$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 9,40 (д, $J=1,89$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=475,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 1049. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



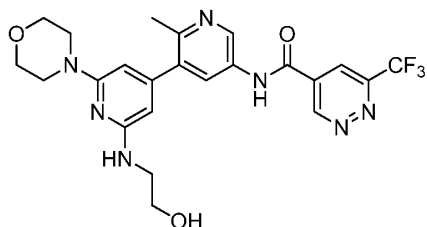
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,90-1,95 (м, 6H), 2,36 (с, 3H), 3,48-3,61 (м, 6H), 3,86 (дт, $J=9,46, 4,73$ Гц, 6H), 6,23-6,31 (м, 1H), 7,39 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,20, 2,21$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 9,63 (д, $J=1,89$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=502,2, комнатная температура=0,63 мин.

Пример 1050. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



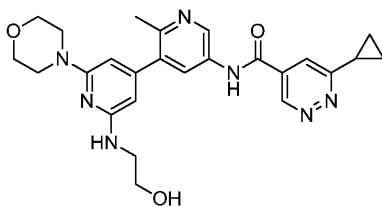
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81-1,90 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 3,46-3,61 (м, 7H), 3,85 (дт, $J=9,54$, 4,85 Гц, 7H), 6,24-6,30 (м, 1H), 7,37 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,20$, 2,21 Гц, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,81 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5,04$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=499,2$, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 1051. N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



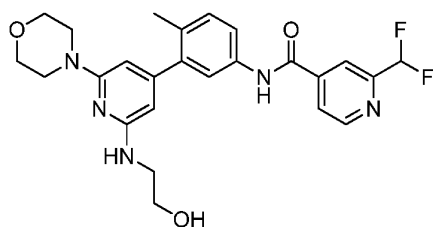
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,60 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 6H), 3,84 (дт, $J=12,45$, 4,97 Гц, 6H), 6,19-6,28 (м, 1H), 8,35 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,92 (д, $J=1,89$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=504,2$, комнатная температура=0,49 мин.

Пример 1052. 6-Циклопропил-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



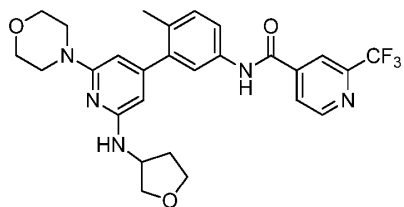
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,22-1,33 (м, 4H), 2,38-2,45 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 3,51-3,60 (м, 6H), 3,84 (дт, $J=12,06$, 4,85 Гц, 6H), 6,21-6,28 (м, 1H), 7,99 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,02 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,43 (д, $J=1,89$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=476,1$, комнатная температура=0,44 мин.

Пример 1053. 2-(Дифторметил)-N-(3-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



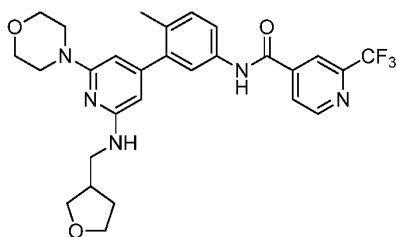
^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d) δ м.д. 2,30 (с, 5H), 3,43-3,55 (м, 10H), 3,69-3,85 (м, 10H), 5,85-5,99 (м, 1H), 6,65-7,03 (м, 1H), 7,30 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,57-7,68 (м, 2H), 8,03 (д, $J=4,41$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,85 (д, $J=5,04$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 484,3 (MH^+), комнатная температура=0,66 мин.

Пример 1054. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-4-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



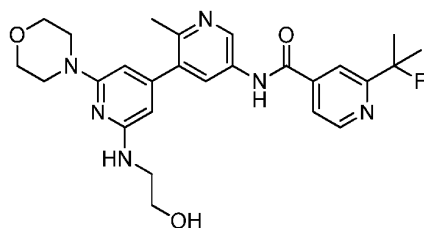
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,88-2,02 (м, 1H), 2,33 (с, 4H), 2,35-2,42 (м, 1H), 3,45-3,57 (м, 4H), 3,73-3,90 (м, 6H), 3,91-4,04 (м, 2H), 4,37 (ушир.с, 1H), 6,05-6,35 (м, 1H), 7,34 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,76 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,92 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 528,2 (MH^+), комнатная температура=0,78 мин.

Пример 1055. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



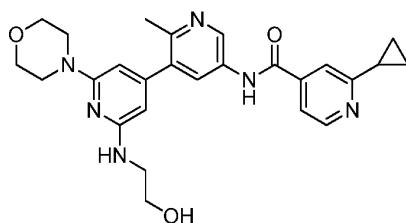
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,53-1,70 (м, 1H), 2,04 (дтд, J=12,77, 7,90, 7,90, 5,48 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,46-2,59 (м, 1H), 3,25 (д, J=7,43 Гц, 3H), 3,35-3,46 (м, 4H), 3,52 (дд, J=8,80, 5,28 Гц, 1H), 3,66 (кв., J=7,83 Гц, 1H), 3,70-3,77 (м, 5H), 3,77-3,87 (м, 1H), 6,02-6,17 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,02 (д, J=3,91 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,09 Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 542,2 (M⁺), комнатная температура=0,79 мин.

Пример 1056. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



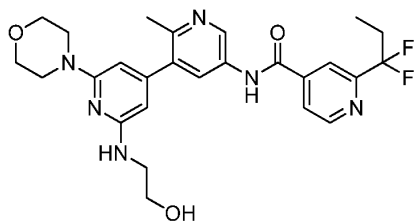
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 4H), 2,62 (с, 3H), 3,43-3,62 (м, 7H), 3,82 (дт, J=10,08, 4,94 Гц, 7H), 6,13-6,30 (м, 1H), 7,81 (дд, J=5,09, 1,57 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,07 (д, J=1,96 Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 495,2 (МН⁺), комнатная температура=0,52 мин.

Пример 1057. 2-Циклопропил-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



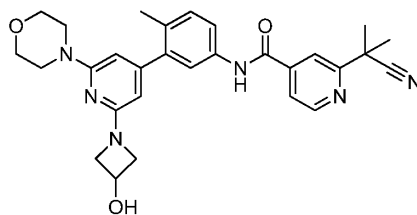
¹H ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,06-1,34 (м, 4H), 2,23-2,35 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 3,42-3,60 (м, 6H), 3,81 (дт, J=9,78, 4,89 Гц, 6H), 6,14-6,29 (м, 1H), 7,71-7,91 (м, 2H), 8,39 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,64 (д, J=5,48 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,35 Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 475,2 (МН⁺), комнатная температура=0,40 мин.

Пример 1058. 2-(1,1-Дифторпропил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



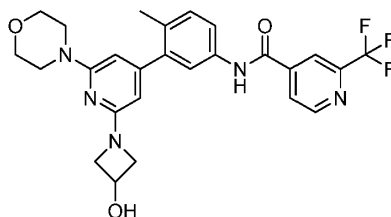
¹H ЯМР (400 МГц, δ м.д. 1,01 (т, J=7,63 Гц, 3H), 2,39 (тд, J=16,63, 7,43 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 3,44-3,63 (м, 7H), 3,82 (дт, J=10,37, 4,99 Гц, 7H), 6,10-6,29 (м, 1H), 8,00 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,86 (д, J=5,09 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 513,2 (MH⁺), комнатная температура=0,57 мин.

Пример 1059. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



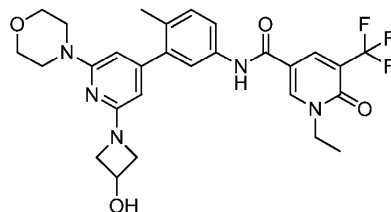
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,40-3,53 (м, 5H), 3,80-3,89 (м, 4H), 4,05 (дд, $J=9,39$, 4,30 Гц, 2H), 4,42-4,51 (м, 2H), 4,70-4,79 (м, 1H), 5,94-6,24 (м, 1H), 7,34 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,81 (д, $J=4,70$ Гц, 1H) 8,06 (с, 1H), 8,77 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд) : 513,2 (MH^+), комнатная температура=0,70 мин.

Пример 1060. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



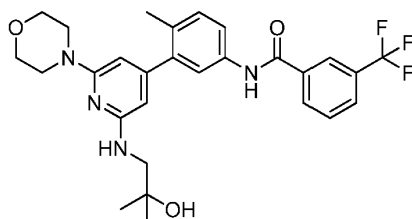
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,38-3,54 (м, 4H), 3,69-3,89 (м, 4H), 3,98 (дд, $J=9,39$, 4,30 Гц, 2H), 4,31-4,49 (м, 2H), 4,66-4,78 (м, 1H), 5,85-6,20 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,11 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H) 8,91 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд) : 514,1 (MH^+), комнатная температура=0,74 мин.

Пример 1061. 1-Этил-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



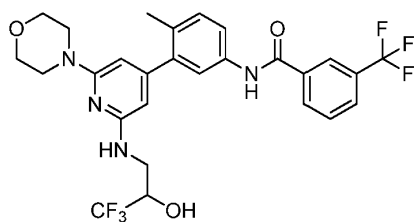
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,37-3,52 (м, 4H), 3,75-3,88 (м, 4H), 3,99 (дд, $J=9,00$, 4,30 Гц, 2H) 4,16 (кв., $J=7,17$ Гц, 2H), 4,34-4,49 (м, 2H), 4,68-4,78 (м, 1H), 5,86-6,21 (м, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 558,2 (MH^+), комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1062. N-(3-(2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



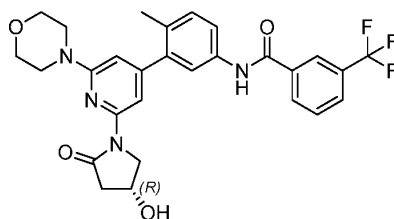
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,33 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,37 (с, 2H), 3,46-3,58 (м, 4H), 3,76-3,89 (м, 4H), 6,22 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,68-7,80 (м, 2H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 529,2 (MH^+), комнатная температура=0,87 мин.

Пример 1063. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино)пиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



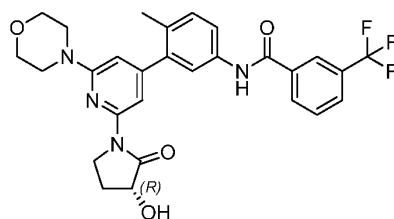
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,45-3,62 (м, 5H), 3,71-3,90 (м, 5H), 4,28 (тд, $J=7,14$, 3,33 Гц, 1H), 6,09-6,25 (м, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,66-7,79 (м, 2H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 569,1 (MH^+), комнатная температура=0,91 мин.

Пример 1064. (R)-N-(3-(2-(4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



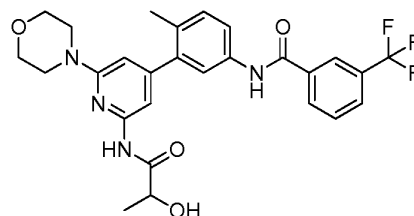
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 2,52 (д, $J=17,22$ Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=17,41$, 6,06 Гц, 1H), 3,49-3,63 (м, 4H), 3,74-3,89 (м, 4H), 4,07-4,17 (м, 1H), 4,18-4,29 (м, 1H), 4,52 (т, $J=5,28$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 7,31 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,56 (ушир.с, 1H), 7,59-7,68 (м, 2H), 7,68-7,77 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 541,2 (MH^+), комнатная температура=0,91 мин.

Пример 1065. (R)-N-(3-(2-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



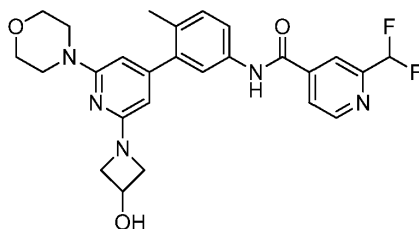
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,86-2,06 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,46-2,61 (м, 1H), 3,49-3,64 (м, 4H), 3,70-3,93 (м, 5H), 4,21 (т, $J=9,39$ Гц, 1H), 4,49 (т, $J=8,80$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 7,31 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,61-7,67 (м, 2H), 7,68-7,76 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 541,2 (MH^+), комнатная температура=0,94 мин.

Пример 1066. N-(3-(2-(2-гидроксипропанамидо)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(трифторметил)бензамид



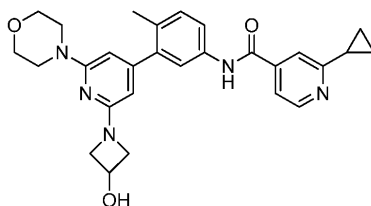
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,44 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,50-3,62 (м, 4H), 3,74-3,87 (м, 4H), 4,30 (кв., $J=7,04$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,59-7,69 (м, 2H), 7,69-7,78 (м, 1H), 7,89 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 529,2 (MH^+), комнатная температура=0,91 мин.

Пример 1067. 2-(Дифторметил)-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



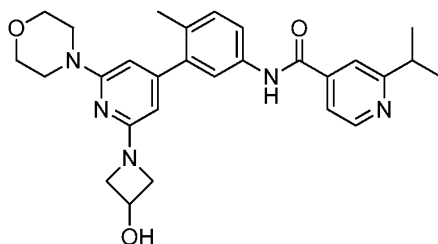
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,40-3,52 (м, 4H), 3,67-3,85 (м, 6H), 4,09-4,28 (м, 2H), 4,66 (т, $J=5,48$ Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 6,59-7,02 (м, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,51-7,67 (м, 2H), 8,00 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 496,1 (MH^+), комнатная температура=0,68 мин.

Пример 1068. 2-Циклопропил-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



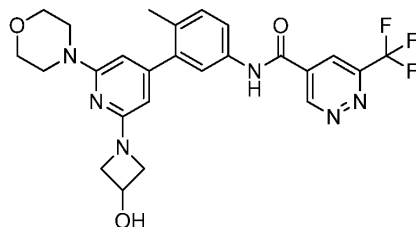
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 0,98-1,15 (м, 4H), 2,12-2,23 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 3,12 (д, $J=6,65$ Гц, 1H), 3,42-3,53 (м, 5H), 3,67-3,85 (м, 6H), 4,12-4,28 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,66 (т, $J=5,28$ Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,51-7,73 (м, 4H), 8,52 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 486,1 (MH^+), комнатная температура=0,57 мин.

Пример 1069. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропилизоникотинамид



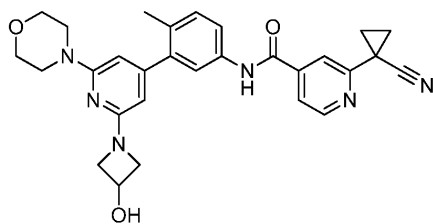
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,40 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,16-3,27 (м, 1H), 3,39-3,51 (м, 4H), 3,73-3,88 (м, 4H), 3,97 (дд, $J=9,39, 4,30$ Гц, 2H), 4,41 (т, $J=7,83$ Гц, 2H), 4,63-4,78 (м, 1H), 5,86-6,19 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,61 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,86 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,02 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 488,2 (MH^+), комнатная температура=0,57 мин.

Пример 1070. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



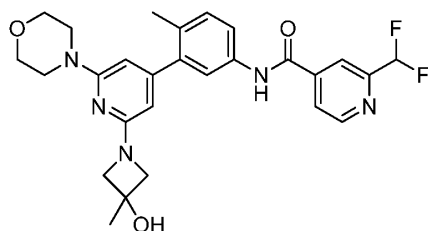
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,29 (с, 3H), 2,59-2,76 (м, 1H), 3,08-3,21 (м, 3H), 3,42-3,51 (м, 6H), 3,69-3,93 (м, 6H), 4,29 (т, $J=7,83$ Гц, 2H), 4,64-4,73 (м, 1H), 5,81 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 7,31 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,65 (д, $J=6,26$ Гц, 2H), 8,02 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,87 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 515,1 (MH^+), комнатная температура=0,70 мин.

Пример 1071. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



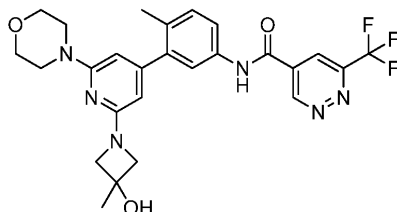
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,82 (д, $J=12,52$ Гц, 4H), 2,26 (с, 3H), 3,12 (д, $J=9,00$ Гц, 5H), 3,43-3,53 (м, 8H), 3,69-3,85 (м, 6H), 4,20 (т, $J=7,63$ Гц, 2H), 5,73 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,64 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 511,1 (MH^+), комнатная температура=0,71 мин.

Пример 1072. 2-(Диформетил)-N-(3-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



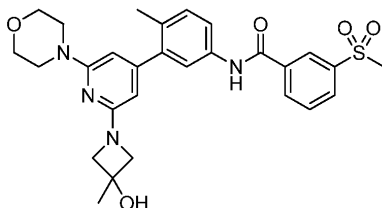
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,54 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,41-3,51 (м, 4H), 3,68-3,81 (м, 4H), 3,81-3,96 (м, 4H), 5,74 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 6,59-7,01 (м, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,53-7,69 (м, 2H), 8,00 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 510,1 (MH^+), комнатная температура=0,70 мин.

Пример 1073. N-(3-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-(триформетил)пиридазин-4-карбоксамид



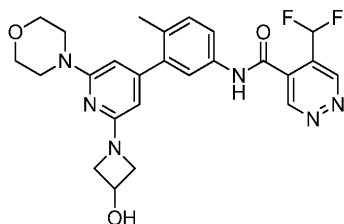
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,54 (с, 3H), 2,16 (с, 4H), 2,27 (с, 3H), 3,40-3,52 (м, 6H), 3,70-3,81 (м, 4H), 3,81-3,92 (м, 4H), 4,58 (с, 2H), 5,73 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,56-7,73 (м, 1H), 8,58 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,87 (д, $J=1,57$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 529,1 (MH^+), комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1074. N-(3-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



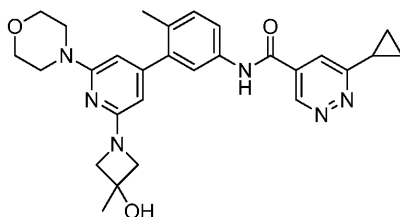
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,54 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,41-3,53 (м, 4H), 3,71-3,81 (м, 4H), 3,81-3,97 (м, 4H), 5,75 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,52-7,65 (м, 2H), 7,79 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 537,1 (MH^+), комнатная температура=0,66 мин.

Пример 1075. 5-(Диформетил)-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



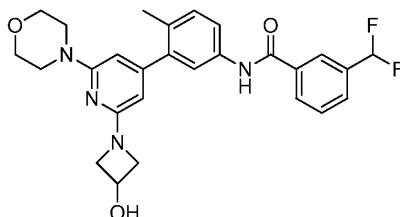
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,26 (с, 3H), 3,41-3,52 (м, 4H), 3,70-3,84 (м, 6H), 4,15-4,26 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,62-4,70 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 7,19-7,65 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,59 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 9,58 (с, 2H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 497,1 (MH^+), комнатная температура=0,61 мин.

Пример 1076. 6-Циклопропил-N-(3-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



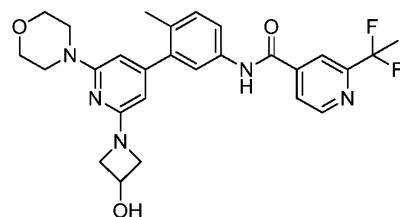
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,10-1,37 (м, 4H), 1,56 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,33-2,42 (м, 1H), 3,38-3,51 (м, 4H), 3,74-3,86 (м, 4H), 3,96-4,13 (м, 4H), 5,94 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,20$, 2,21 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,91 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 9,37 (д, $J=1,58$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 501,3 (MH^+), комнатная температура=0,64 мин.

Пример 1077. 3-(дифторметил)-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



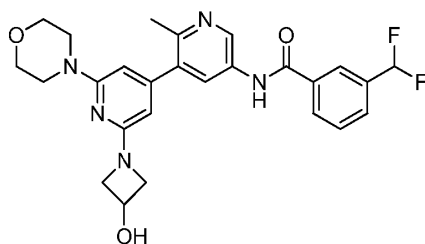
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,41-3,51 (м, 4H), 3,79-3,87 (м, 4H), 4,03 (дд, $J=9,59$, 4,11 Гц, 2H), 4,43-4,49 (м, 2H), 4,71-4,78 (м, 1H), 6,00-6,20 (м, 1H), 6,87 (т, $J=56,00$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,77 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=495,1, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 1078. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



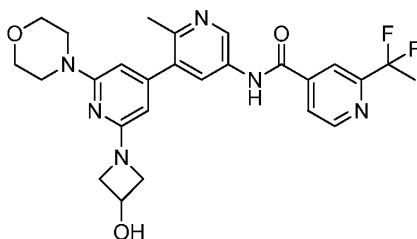
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,03 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,41-3,49 (м, 4H), 3,79-3,85 (м, 4H), 4,03 (дд, $J=9,59$, 4,11 Гц, 2H), 4,42-4,50 (м, 2H), 4,71-4,78 (м, 1H), 6,00-6,20 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,41$, 2,15 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,95 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,80 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($\text{M}+\text{H}$)=510,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1079. 3-(Дифторметил)-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



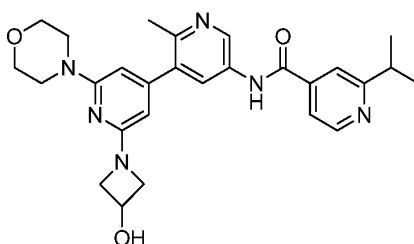
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,68 (с, 3H), 3,48-3,53 (м, 4H), 3,76-3,82 (м, 4H), 3,85 (дд, $J=9,19$, 4,50 Гц, 2H), 4,25-4,34 (м, 2H), 4,66-4,74 (м, 1H), 6,90 (т, $J=56,00$ Гц, 1H), 7,67-7,74 (м, 1H), 7,83 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=496,1$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 1080. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



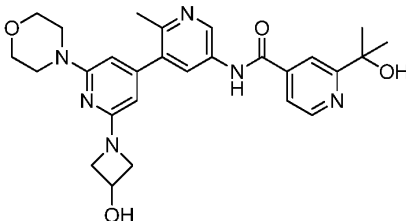
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,05 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,48-3,53 (м, 4H), 3,75-3,82 (м, 4H), 3,85 (дд, $J=9,00$, 4,30 Гц, 2H), 4,27-4,33 (м, 2H), 4,67-4,75 (м, 1H), 8,02 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=511,1$, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 1081. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-изопропилизоникотинамид



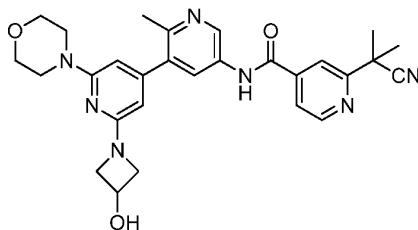
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (д, $J=7,04$ Гц, 7H), 2,66 (с, 3H), 3,48-3,53 (м, 4H), 3,76-3,82 (м, 4H), 3,85 (дд, $J=9,00$, 4,70 Гц, 2H), 4,26-4,33 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 7,93 (дд, $J=5,48$, 1,57 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,27 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=489,1$, комнатная температура=0,46 мин.

Пример 1082. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



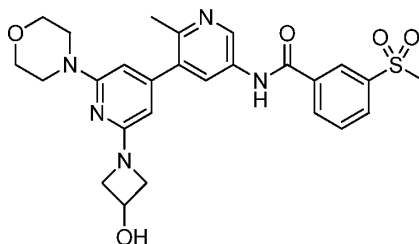
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,63 (с, 6H), 2,67 (с, 3H), 3,47-3,53 (м, 4H), 3,76-3,82 (м, 4H), 3,85 (дд, $J=9,00$, 4,70 Гц, 2H), 4,27-4,33 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 7,94 (дд, $J=5,48$, 1,57 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=505,2$, комнатная температура=0,43 мин.

Пример 1083. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



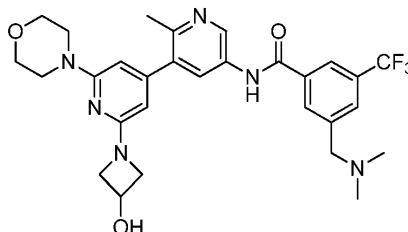
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,82 (с, 6H), 2,68 (с, 3H), 3,47-3,53 (м, 4H), 3,75-3,82 (м, 4H), 3,85 (дд, $J=9,19$, 4,50 Гц, 2H), 4,27-4,33 (м, 2H), 4,67-4,75 (м, 1H), 7,87 (дд, $J=4,89$, 1,37 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,44 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,2, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 1084. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(метилсульфонил)бензамид



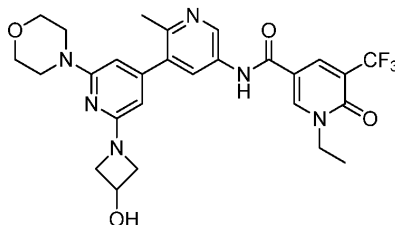
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,67 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 4H), 3,76-3,81 (м, 4H), 3,83 (дд, $J=9,00$, 4,30 Гц, 2H), 4,24-4,31 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 7,85 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,32 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=524,2, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 1085. 3-((Диметиламино)метил)-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-5-(трифторметил)бензамид



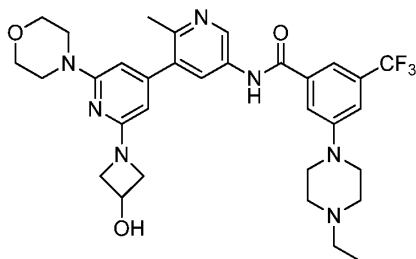
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,64 (с, 3H), 2,93 (с, 6H), 3,47-3,53 (м, 4H), 3,76-3,80 (м, 4H), 3,83 (дд, $J=9,00$, 4,30 Гц, 2H), 4,24-4,31 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,66-4,74 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,22 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=571,2, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 1086. 1-Этил-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



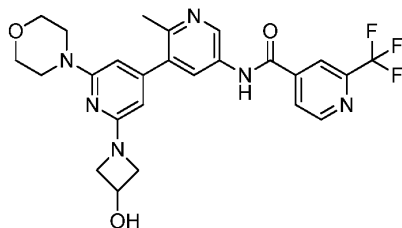
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,47-3,53 (м, 4H), 3,75-3,80 (м, 4H), 3,83 (дд, $J=9,00$, 4,70 Гц, 2H), 4,18 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 4,25-4,31 (м, 2H), 4,67-4,73 (м, 1H), 8,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=559,2, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 1087. 3-(4-Этилпиперазин-1-ил)-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-5-(трифторметил)бензамид



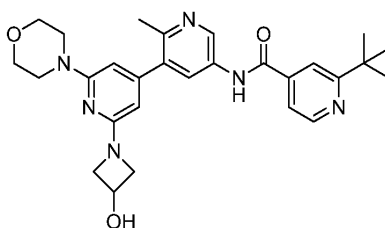
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (т, $J=7,24$ Гц, 3H), 2,65 (с, 3H), 3,15-3,27 (м, 2H), 3,47-3,54 (м, 4H), 3,64-3,86 (м, 8H), 4,09 (ушир.с, 2H), 4,24-4,31 (м, 2H), 4,66-4,74 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,87 (д, $J=10,56$ Гц, 2H), 8,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,26 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=626,2$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 1088. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



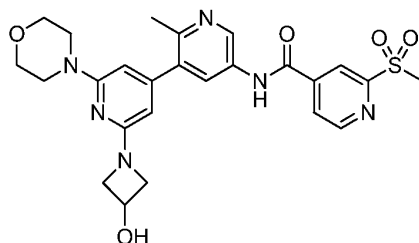
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,66 (с, 3H), 3,47-3,53 (м, 4H), 3,76-3,81 (м, 4H), 3,85 (дд, $J=9,19$, 4,50 Гц, 2H), 4,26-4,32 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 8,17 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,26 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=515,2$, комнатная температура=0,57 мин.

Пример 1089. 2-(трет-Бутил)-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



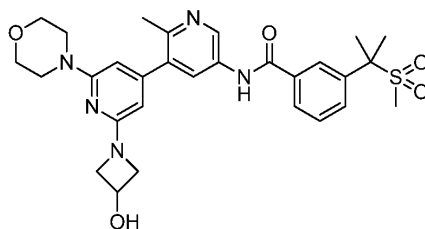
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (с, 9H), 2,66 (с, 3H), 3,48-3,53 (м, 4H), 3,76-3,81 (м, 4H), 3,84 (дд, $J=9,00$, 4,70 Гц, 2H), 4,25-4,32 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 7,81 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,28 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=503,3$, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 1090. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



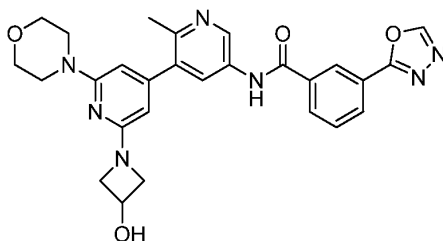
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,66 (с, 3H), 3,47-3,53 (м, 4H), 3,76-3,81 (м, 4H), 3,84 (дд, $J=9,00$, 4,30 Гц, 2H), 4,26-4,32 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 8,20 (дд, $J=4,89$, 1,37 Гц, 1H), 8,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,99 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=525,2$, комнатная температура=0,45 мин.

Пример 1091. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензамид



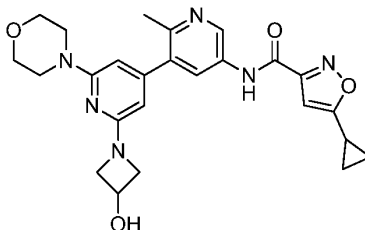
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,92 (с, 6H), 2,66 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,47-3,55 (м, 4H), 3,76-3,81 (м, 4H), 3,81-3,84 (м, 2H), 4,23-4,30 (м, 2H), 4,66-4,73 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 7,63 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,41 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 9,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=566,2, комнатная температура=0,52 мин.

Пример 1092. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



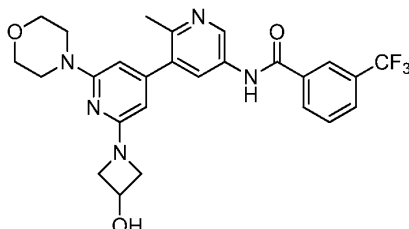
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,66 (с, 3H), 3,49-3,54 (м, 4H), 3,76-3,85 (м, 6H), 4,24-4,31 (м, 2H), 4,69 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 7,80 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,31 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,2, комнатная температура=0,50 мин.

Пример 1093. 5-Циклопропил-N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоксазол-3-карбоксамид



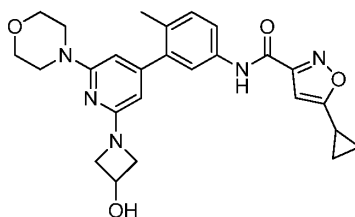
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,97-1,04 (м, 2H), 1,14-1,21 (м, 2H), 2,17-2,26 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 3,46-3,53 (м, 4H), 3,74-3,85 (м, 6H), 4,24-4,30 (м, 2H), 4,67-4,72 (м, 1H), 5,81 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,19 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=477,2 комнатная температура=0,57 мин.

Пример 1094. N-(2'-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



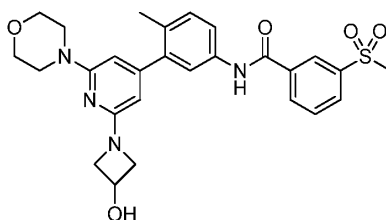
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,63 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 4H), 3,75-3,84 (м, 6H), 4,23-4,30 (м, 2H), 4,66-4,72 (м, 1H), 5,81 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 7,78 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,31-8,36 (м, 2H), 9,22 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=514,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 1095. 5-Циклопропил-N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоксазол-3-карбоксамид



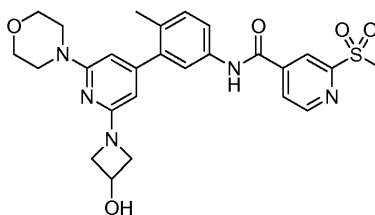
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,96-1,03 (м, 2H), 1,12- 1,19 (м, 2H), 2,15-2,23 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 3,41-3,48 (м, 4H), 3,78-3,85 (м, 4H), 3,99 (дд, $J=9,39, 4,30$ Гц, 2H), 4,42 (т, $J=8,02$ Гц, 2H), 4,69-4,77 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=476,2, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 1096. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



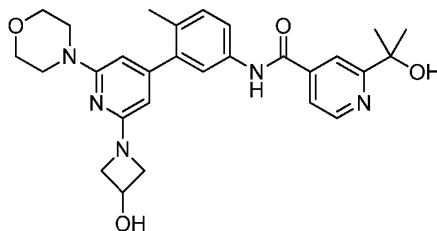
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,32 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,41-3,50 (м, 4H), 3,79-3,86 (м, 4H), 4,03 (дд, $J=9,39, 4,30$ Гц, 2H), 4,41-4,50 (м, 2H), 4,71-4,79 (м, 1H), 5,99-6,20 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,80 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=523,2, комнатная температура=0,62 мин.

Пример 1097. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



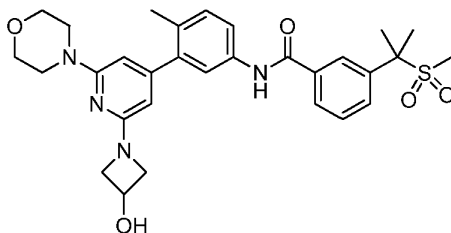
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,42-3,49 (м, 4H), 3,79-3,86 (м, 4H), 4,01 (дд, $J=9,39, 3,91$ Гц, 2H), 4,40-4,47 (м, 2H), 4,70-4,78 (м, 1H), 5,97-6,19 (м, 1H), 7,34 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,15 (дд, $J=4,89, 1,37$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,94 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=524,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 1098. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



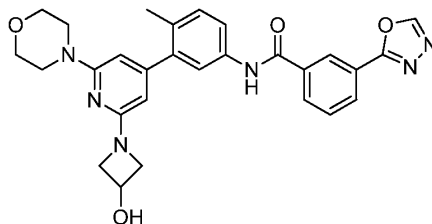
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,64 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,41-3,50 (м, 4H), 3,79-3,86 (м, 4H), 4,02 (дд, $J=9,39, 4,30$ Гц, 2H), 4,41-4,49 (м, 2H), 4,70-4,78 (м, 1H), 5,99-6,18 (м, 1H), 7,34 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,94 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,73 (д, $J=5,48$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=504,2, комнатная температура=0,53 мин.

Пример 1099. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)бензамид



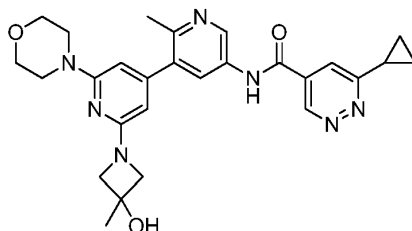
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,91 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,42-3,49 (м, 4H), 3,80-3,86 (м, 4H), 4,03 (дд, $J=9,59$, 4,11 Гц, 2H), 4,42-4,49 (м, 2H), 4,71-4,78 (м, 1H), 6,00-6,20 (м, 1H), 7,32 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,94 (дд, $J=13,30$, 8,22 Гц, 2H), 8,20 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=565,3, комнатная температура=0,66 мин.

Пример 1100. N-(3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид



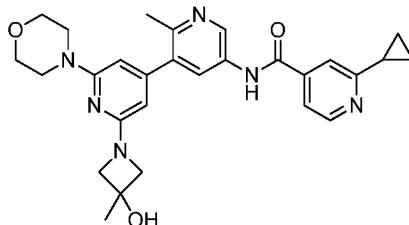
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 3,42-3,49 (м, 4H), 3,79-3,86 (м, 4H), 4,01 (дд, $J=9,19$, 4,11 Гц, 2H), 4,40-4,48 (м, 2H), 4,70-4,78 (м, 1H), 5,98-6,19 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H), 8,17 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 9,08 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=513,2, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 1101. 6-Циклопропил-N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)пиридазин-4-карбоксамид



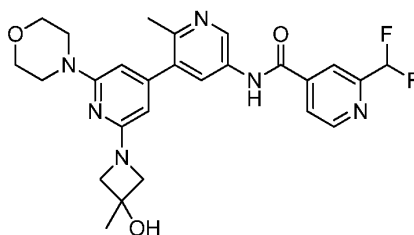
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,22-1,33 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 2,38-2,45 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,78-3,84 (м, 4H), 3,91-4,01 (м, 4H), 5,85-6,14 (м, 1H), 8,00 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,26 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,44 (д, $J=2,21$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=502,2, комнатная температура=0,51 мин.

Пример 1102. 2-Циклопропил-N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



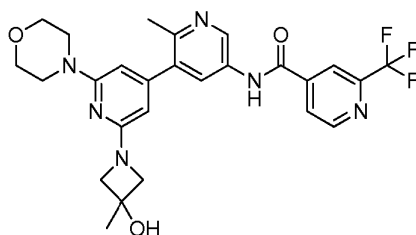
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,13-1,26 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 2,26-2,33 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,77-3,83 (м, 4H), 3,91-4,00 (м, 4H), 5,85-6,13 (м, 1H), 7,79 (дд, $J=5,36$, 1,58 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,52$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=5,36$ Гц, 1H), 9,30 (д, $J=2,21$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=501,2, комнатная температура=0,46 мин.

Пример 1103. 2-(Диформетил)-N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



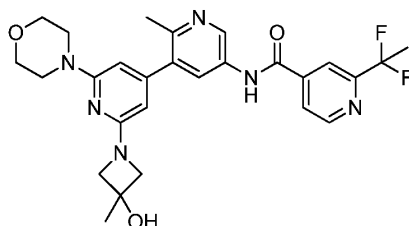
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,55 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,47-3,55 (м, 4H), 3,75-3,83 (м, 4H), 3,89-3,99 (м, 4H), 6,85 (т, $J=5,60$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=511,2, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 1104. N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



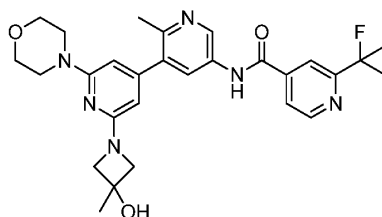
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,78-3,83 (м, 4H), 3,91-4,00 (м, 4H), 5,85-6,13 (м, 1H), 8,20 (д, $J=5,67$ Гц, 1H), 8,36-8,39 (м, 1H), 8,41 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,99 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 9,27 (д, $J=1,89$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=529,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 1105. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



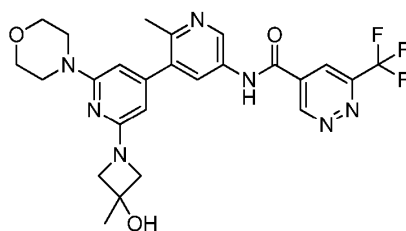
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57 (с, 3H), 2,02-2,12 (м, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,51-3,55 (м, 4H), 3,79-3,83 (м, 4H), 3,92-4,00 (м, 4H), 5,87-6,14 (м, 1H), 8,04 (д, $J=5,36$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,46 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=2,21$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=525,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 1106. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



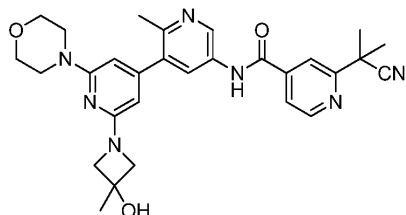
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,58 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,78-3,83 (м, 4H), 3,92-4,01 (м, 4H), 7,83-7,88 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,52$ Гц, 1H), 8,78 (дд, $J=5,04, 0,63$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,52$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=521,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 1107. N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



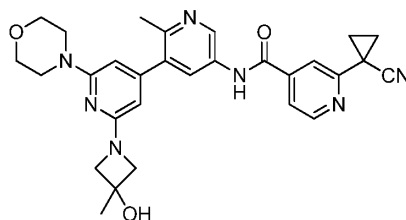
¹H ЯМР (500 МГц, δ м.д. 1,58 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,79-3,83 (м, 4H), 3,93-4,02 (м, 4H), 8,39 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,65 (д, J=1,89 Гц, 1H), 9,23 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,93 (д, J=1,89 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=530,2, комнатная температура=0,56 мин.

Пример 1108. 2-(2'-Цианопропан-2-ил)-N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



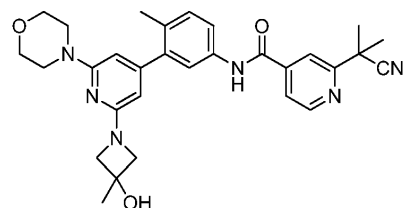
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57 (с, 3H), 1,84 (с, 6H), 2,70 (с, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,78-3,83 (м, 4H), 3,93-4,02 (м, 4H), 7,90 (д, J=4,89, 1,42 Гц, 1H), 8,16 (д, J=0,63 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,04 Гц, 1H), 9,35 (д, J=2,21 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=528,2, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 1109. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(2'-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-метил-6'-морфо-
лино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



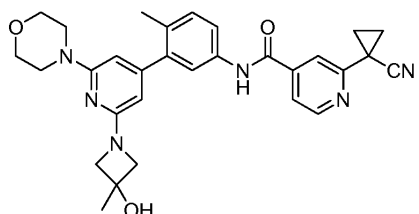
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57 (с, 3H), 1,79-1,91 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,78-3,83 (м, 4H), 3,92-4,01 (м, 4H), 7,79 (д, J=4,89, 1,10 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,52 Гц, 1H), 8,73 (д, J=5,04 Гц, 1H), 9,34 (д, J=2,21 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=526,2, комнатная температура=0,58 мин.

Пример 1110. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-морфолино-пиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



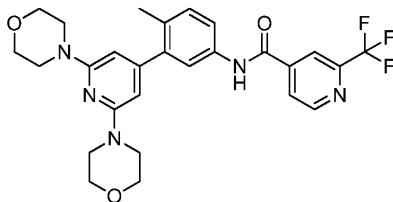
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,59 (с, 3H), 1,84 (с, 6H), 2,34 (с, 3H), 3,45-3,50 (м, 4H), 3,82-3,87 (м, 4H), 4,08-4,17 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,51 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,51, 2,21 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,04, 1,58 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,04 Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=527,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1111. 2-(1-Цианоциклопропил)-N-(3-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-морфолино-пиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



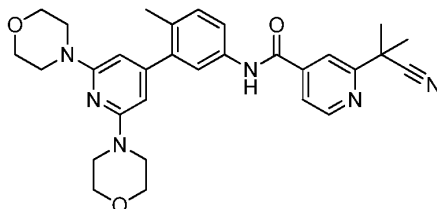
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,59 (с, 3H), 1,81-1,90 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 3,45-3,50 (м, 4H), 3,83-3,87 (м, 4H), 4,09-4,19 (м, 4H), 7,36 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,20, 1,89$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5,04$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=525,2, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1112. N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



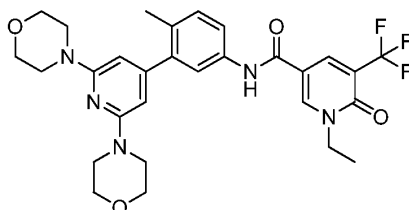
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 3,42-3,58 (м, 8H), 3,72-3,87 (м, 8H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,55-7,69 (м, 2H), 8,11 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,90 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 528,1 (MH^+), комнатная температура=0,93 мин.

Пример 1113. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



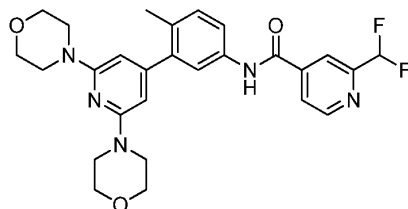
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,81 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,39-3,55 (м, 8H), 3,72-3,87 (м, 8H), 7,31 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=4,89, 0,98$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 527,2 (MH^+), комнатная температура=0,88 мин.

Пример 1114. N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-1-этил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



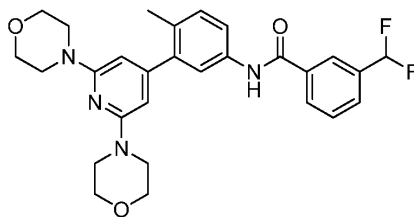
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,41-3,59 (м, 8H), 3,74-3,90 (м, 8H), 4,15 (кв., $J=7,30$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,46-7,64 (м, 2H), 8,47 (д, $J=1,57$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 572,2 (MH^+), комнатная температура=0,89 мин.

Пример 1115. 2-(Дифторметил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



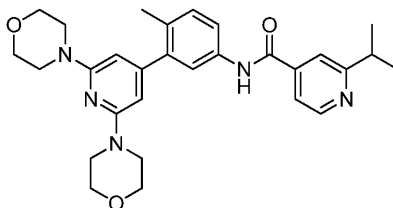
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 3,39-3,57 (м, 9H), 3,69-3,90 (м, 8H), 6,13 (с, 1H), 6,60-7,01 (м, 1H), 7,29 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=5,87$ Гц, 2H), 8,00 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,83 (д, $J=4,70$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 510,1 (MH^+), комнатная температура=0,85 мин.

Пример 1116. 3-(Дифторметил)-N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)бензамид



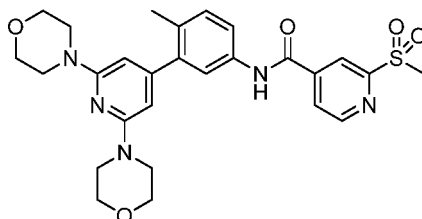
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,28 (с, 3H), 3,41-3,60 (м, 9H), 3,69-3,89 (м, 9H), 6,64-7,07 (м, 1H), 7,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,22$, 1,96 Гц, 1H), 7,60-7,70 (м, 2H), 7,76 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 7,98-8,16 (м, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 509,2 (MH^+), комнатная температура=0,92 мин.

Пример 1117. N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-изопропилизоникотинамид



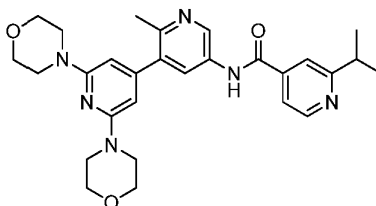
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,34 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,18 (с, 3H), 3,30-3,49 (м, 8H), 3,60-3,78 (м, 8H), 7,20 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,43-7,61 (м, 2H), 7,95 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5,87$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 502,2 (MH^+), комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1118. N-(3-(2,6-диморфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



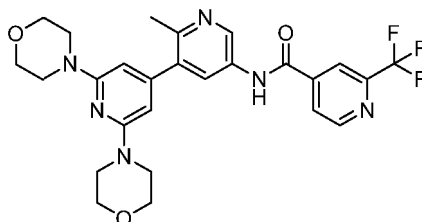
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 2,21 (с, 3H), 3,33 (ушир.с, 5H), 3,40 (ушир.с, 17H), 3,54-3,78 (м, 8H), 6,03 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,66-7,76 (м, 1H), 8,07-8,27 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,98 (д, $J=4,69$ Гц, 1H), 10,74 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 538,2 (MH^+), комнатная температура=0,77 мин.

Пример 1119. 2-Изопропил-N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 2,69 (с, 3H), 3,49-3,55 (м, 8H), 3,75-3,82 (м, 8H), 7,97 (дд, $J=5,48$, 1,57 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,45 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 503,2 (MH^+), комнатная температура=0,60 мин.

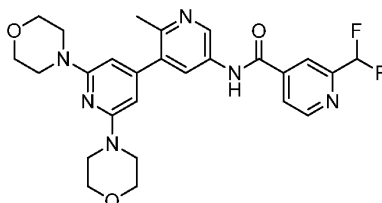
Пример 1120. N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



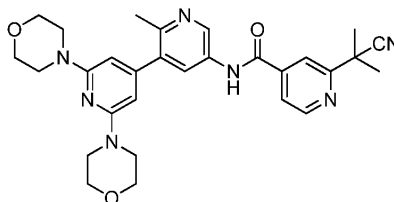
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,68 (с, 3H), 3,49-3,56 (м, 8H), 3,75-3,82 (м, 8H), 6,13 (с, 1H), 8,18 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,4 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 529,2 (MH^+), комнатная температура=0,75 мин.

Пример 1121. 3-(Дифторметил)-N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид

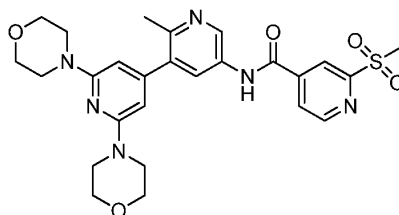
Пример никотинамид	1122.	2-(Дифторметил)-N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изо-



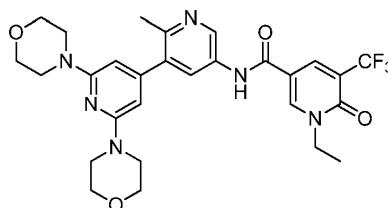
Пример 1123. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамил



Пример	1124.	N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(метилсульфонил)изоникотинамид



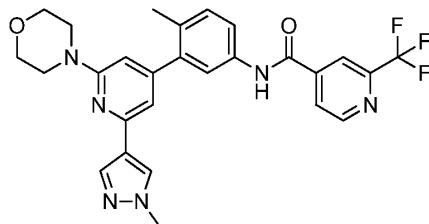
Пример 1125. 1-Этил-N-(2-метил-2',6'-диморфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



- 353 -

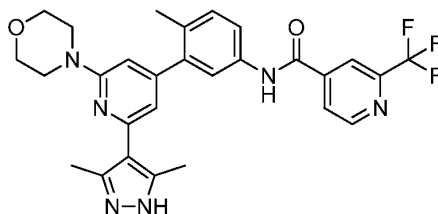
$J=2,35$ Гц, 1H), 9,30 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=573,1, комнатная температура=0,73 мин.

Пример 1126. N-(4-метил-3-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



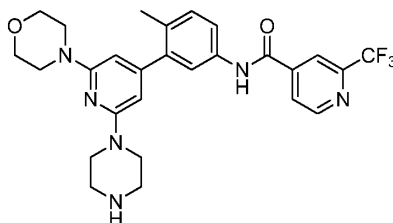
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,67 (т, $J=4,70$ Гц, 4H), 3,82-3,89 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,41, 2,15$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,12 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,91 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=523,1, комнатная температура=0,84 мин.

Пример 1127. N-(3-(2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



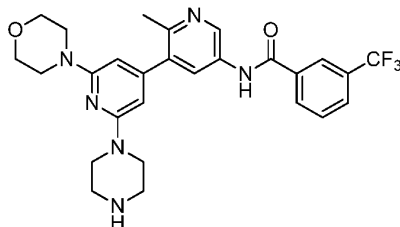
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 2,45 (с, 6H), 3,64-3,70 (м, 4H), 3,83-3,89 (м, 4H), 6,92 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,38 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,22, 2,35$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,92 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=537,2, комнатная температура=0,74 мин.

Пример 1128. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



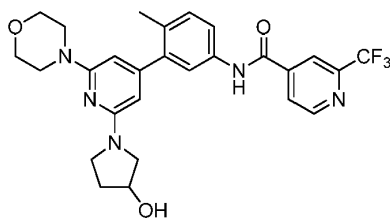
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 3,47-3,53 (м, 6H), 3,79 (кв., $J=4,83$ Гц, 10H), 6,18 (д, $J=13,69$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=8,22, 1,96$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,91 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=527,2, комнатная температура=0,78 мин.

Пример 1129. N-(2-метил-2'-морфолино-6'-(пиперазин-1-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



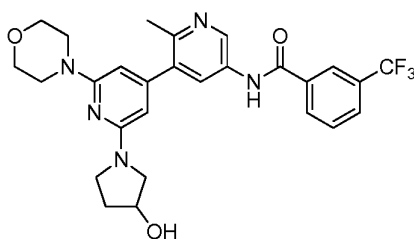
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,56 (с, 3H), 3,50-3,56 (м, 6H), 3,81 (дт, $J=14,97, 5,04$ Гц, 10H), 6,23 (д, $J=10,17$ Гц, 2H), 7,74-7,80 (м, 1H), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,35$ Гц, 2H), 8,98 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) ($M+H$)=527,3, комнатная температура=0,64 мин.

Пример 1130. N-(3-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



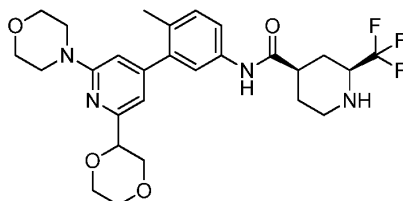
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,13 (ушир.с, 1H), 2,17-2,25 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 3,44-3,58 (м, 5H), 3,66-3,76 (м, 3H), 3,86 (т, $J=4,73$ Гц, 4H), 4,60 (ушир.с, 1H), 6,15 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,64 (дт, $J=8,20$, 2,52 Гц, 1H), 7,76 (ушир.с, 1H), 8,14 (д, $J=4,73$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,94 (д, $J=5,04$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=528,2$, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 1131. N-(2'-(3-гидрокси-1-морфолино-1-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



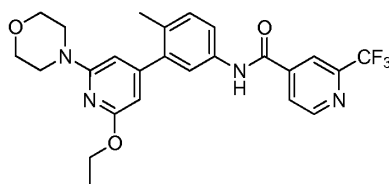
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,13 (д, $J=3,78$ Гц, 1H), 2,17-2,26 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 3,43-3,57 (м, 5H), 3,66-3,76 (м, 3H), 3,86 (т, $J=4,73$ Гц, 4H), 4,59 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 6,15 (ушир.с, 1H), 7,36 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,35$, 2,36 Гц, 1H), 7,76 (ушир.с, 1H), 8,14 (д, $J=4,73$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,94 (д, $J=4,73$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=528,2$, комнатная температура=0,75 мин.

Пример 1132. N-(3-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)пиперидин-4-карбоксамид



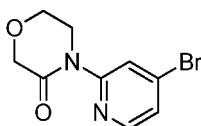
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,90-2,04 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,38 (д, $J=12,93$ Гц, 1H), 2,76-2,86 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 5H), 3,62-3,71 (м, 2H), 3,75-3,83 (м, 5H), 3,84-3,97 (м, 2H), 4,14 (дд, $J=11,51$, 2,68 Гц, 1H), 4,30 (ддд, $J=9,62$, 6,46, 3,15 Гц, 1H), 4,61 (дд, $J=9,93$, 2,68 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,20$, 2,21 Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,95 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=535,3$, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 1133. N-(3-(2-этокси-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



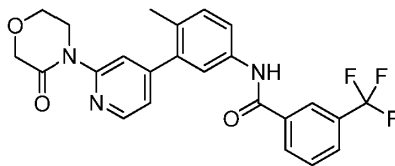
LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 487,1 (MH^+), комнатная температура=1,09 мин.

Синтез 4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолин-3-она



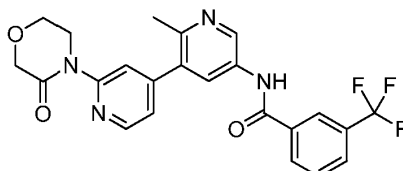
К суспензии 3-морфолинона (1,50 экв.) в толуоле добавляли трет-бутоксид калия, 1,0М в THF (1,40 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 4-бром-2-фторпиридин (1,00 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Отделенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-бромпиридин-2-ил)морфолин-3-она. ЖХ-МС (масса/заряд) $(\text{M}+\text{H})=256,9/258,8$, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 1134. N-(4-метил-3-(2-(3-оксоморфолино)пиридин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид



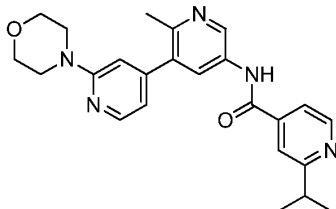
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 4,10 (с, 4H), 4,35 (с, 2H), 7,32-7,40 (м, 2H), 7,66-7,78 (м, 3H), 7,90 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,22 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,53 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=456,1, комнатная температура=0,97 мин.

Пример 1135. N-(2-метил-2'-(3-оксоморфолино)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-(трифторметил)бензамид



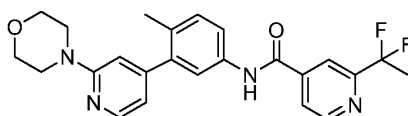
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,70 (с, 3H), 4,06-4,20 (м, 4H), 4,36 (с, 2H), 7,40 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,74-7,84 (м, 1H), 7,97 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,29 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,50 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=457,1, комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1136. 2-Изопропил-N-(2-метил-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



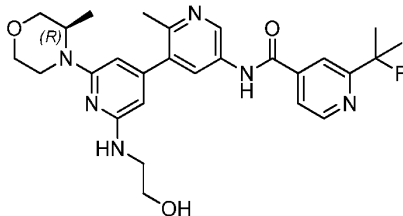
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, $J=6,65$ Гц, 6H), 2,60 (с, 3H), 3,24-3,31 (м, 1H), 3,66-3,76 (м, 4H), 3,83-3,93 (м, 4H), 7,06 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=5,67$, 1,37 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,14 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=418,2, комнатная температура=0,41 мин.

Пример 1137. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(4-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



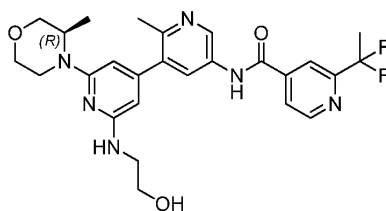
LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 439,1 (MH^+), комнатная температура=0,68 мин.

Пример 1138. (R)-2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-(3-метилморфолино)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



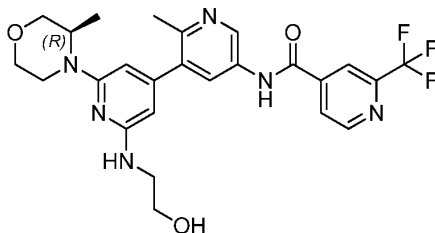
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,35 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 1,60-1,85 (м, 7H), 2,63 (с, 3H), 3,36-3,72 (м, 6H), 3,72-3,87 (м, 5H), 4,03 (д, $J=10,96$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=6,65$ Гц, 1H), 6,07-6,32 (м, 1H), 7,81 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,07 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 509,4 (MH^+), комнатная температура=0,57 мин.

Пример 1139. (R)-2-(1,1-дифторэтил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-(3-метилморфолино)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



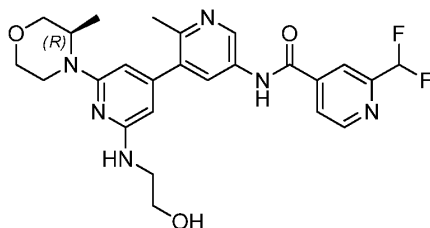
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,34 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 2,05 (т, $J=18,59$ Гц, 3H), 2,60 (с, 3H), 3,36-3,55 (м, 3H), 3,57-3,72 (м, 2H), 3,73-3,89 (м, 4H), 4,02 (д, $J=11,35$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 6,05-6,33 (м, 1H), 8,00 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,00 (с, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 513,4 (MH^+), комнатная температура=0,56 мин.

Пример 1140. (R)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-(3-метилморфолино)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



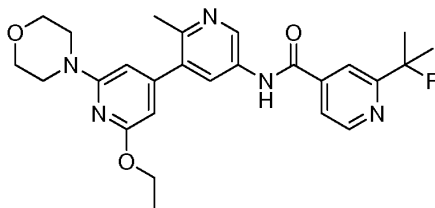
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,34 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 2,59 (с, 3H), 3,36-3,55 (м, 3H), 3,58-3,71 (м, 2H), 3,74-3,89 (м, 4H), 3,92-4,08 (м, 1H), 4,17 (д, $J=6,26$ Гц, 1H), 6,04-6,29 (м, 1H), 8,15 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,28-8,41 (м, 1H), 8,87-9,06 (м, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 517,3 (MH^+), комнатная температура=0,58 мин.

Пример 1141. (R)-2-(дифторметил)-N-(2'-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-6'-(3-метилморфолино)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



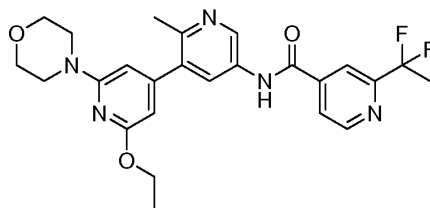
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,35 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 2,61 (с, 3H), 3,36-3,71 (м, 6H), 3,71-3,87 (м, 5H), 3,93-4,09 (м, 1H), 4,17 (д, $J=6,65$ Гц, 1H), 6,08-6,32 (м, 1H), 6,66-7,09 (м, 1H), 8,05 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,16-8,28 (м, 1H), 8,32-8,48 (м, 1H), 8,84-8,94 (м, 1H), 9,04 (д, $J=1,96$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 499,4 (MH^+), комнатная температура=0,51 мин.

Пример 1142. N-(2'-этокси-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



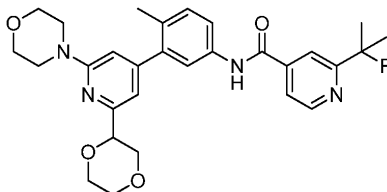
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,04$ Гц, 4H), 1,62-1,86 (м, 6H), 2,68 (с, 3H), 3,45-3,63 (м, 4H), 3,70-3,87 (м, 4H), 4,37 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,45 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 480,2 (MH^+), комнатная температура=0,82 мин.

Пример 1143. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2'-этокси-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



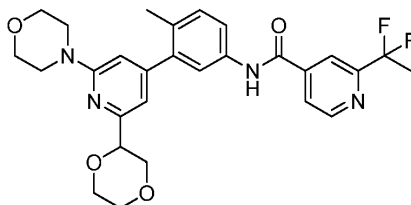
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,24-1,46 (м, 5H), 2,05 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,46-3,62 (м, 4H), 3,71-3,88 (м, 4H), 4,37 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 8,02 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 484,2 (MH^+), комнатная температура=0,82 мин.

Пример 1144. N-(3-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



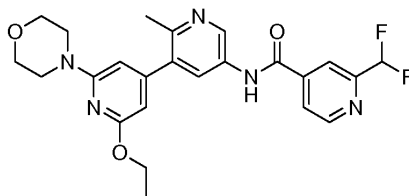
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,62-1,83 (м, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,46-4,02 (м, 14H), 4,13 (дд, $J=11,54$, 2,54 Гц, 1H), 4,74 (дд, $J=9,78$, 2,35 Гц, 1H), 6,95 (д, $J=4,30$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,70 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 521,2 (MH^+), комнатная температура=0,85 мин.

Пример 1145. N-(3-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



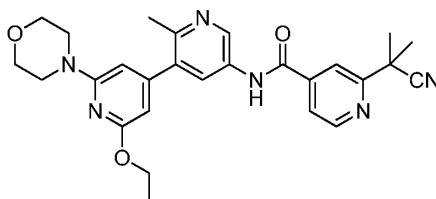
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,32 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 2,03 (т, $J=18,59$ Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,46-4,02 (м, 14H), 4,14 (дд, $J=11,54$, 2,54 Гц, 1H), 4,76 (дд, $J=9,78$, 2,74 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=1,96$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,22$, 2,35 Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=4,30$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,81 (д, $J=5,09$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 525,2 (MH^+), комнатная температура=0,85 мин.

Пример 1146. 2-(Дифторметил)-N-(2'-этокси-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,47-3,63 (м, 4H), 3,71-3,85 (м, 4H), 4,37 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,61-7,04 (м, 1H), 8,07 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 470,2 (MH^+), комнатная температура=0,78 мин.

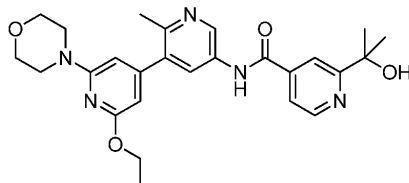
Пример 1147. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2'-этокси-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,82 (с, 6H), 2,67 (с, 3H), 3,46-3,62 (м, 4H),

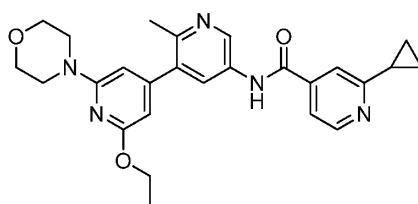
3,70-3,87 (м, 4Н), 4,37 (кв., J=7,17 Гц, 2Н), 6,15 (с, 1Н), 6,31 (с, 1Н), 7,87 (дд, J=5,09, 1,17 Гц, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,42 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,82 (д, J=4,70 Гц, 1Н), 9,36 (д, J=2,35 Гц, 1Н). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 487,2 (МН⁺), комнатная температура=0,81 мин.

Пример 1148. N-(2'-этокси-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамид



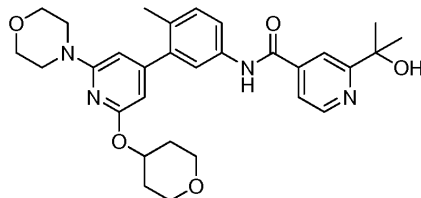
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,38 (т, J=7,04 Гц, 3Н), 1,64 (с, 6Н), 2,67 (с, 3Н), 3,45-3,62 (м, 4Н), 3,68-3,88 (м, 4Н), 4,37 (кв., J=7,04 Гц, 2Н), 6,14 (с, 1Н), 6,31 (с, 1Н), 7,95 (дд, J=5,28, 1,76 Гц, 1Н), 8,34 (д, J=0,78 Гц, 1Н), 8,44 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,77 (д, J=5,48 Гц, 1Н), 9,35 (д, J=2,35 Гц, 1Н). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 478,3 (МН⁺), комнатная температура=0,64 мин.

Пример 1149. 2-Циклопропил-N-(2'-этокси-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



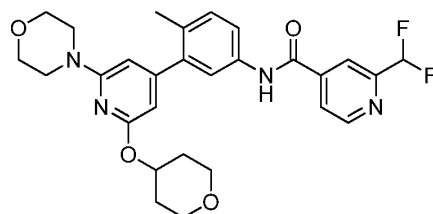
¹Н ЯМР (400 МГц, <cd3od>) δ м.д. 1,06-1,27 (м, 4Н), 1,38 (т, J=7,04 Гц, 3Н), 2,20-2,33 (м, 1Н), 2,66 (с, 3Н), 3,42-3,64 (м, 4Н), 3,67-3,94 (м, 4Н), 4,37 (кв., J=7,04 Гц, 2Н), 6,14 (с, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 7,78 (дд, J=5,48, 1,57 Гц, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 8,40 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 8,64 (д, J=5,09 Гц, 1Н), 9,33 (д, J=2,35 Гц, 1Н). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 460,3 (МН⁺), комнатная температура=0,67 мин.

Пример 1150. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



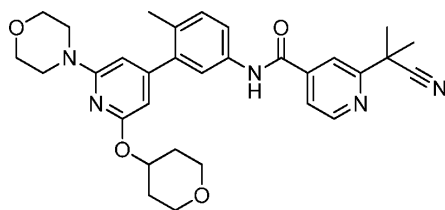
¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,76 (дд, J=5,8, 0,8 Гц, 1Н), 8,41 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1Н), 8,13 (дд, J=5,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,69-7,57 (м, 2Н), 7,34-7,27 (м, 1Н), 6,22 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 6,06 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 5,26-5,15 (м, 1Н), 3,96 (дт, J=11,7, 4,5 Гц, 2Н), 3,83-3,75 (м, 4Н), 3,62 (ддд, J=11,8, 8,9, 3,0 Гц, 2Н), 3,52-3,44 (м, 4Н), 2,27 (с, 3Н), 2,13-2,03 (м, 2Н), 1,78 (ддд, J=13,0, 8,6, 4,0 Гц, 2Н), 1,67 (с, 6Н). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 533,2 (МН⁺), комнатная температура=0,81 мин.

Пример 1151. 2-(Дифторметил)-N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



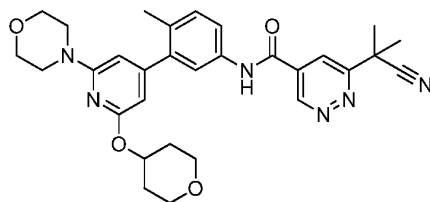
¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (дд, J=5,1, 0,7 Гц, 1Н), 8,17 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,00 (ддд, J=4,4, 1,7, 0,9 Гц, 1Н), 7,63 (дд, J=4,5, 2,1 Гц, 2Н), 7,34-7,26 (м, 1Н), 6,82 (т, J=55,1 Гц, 1Н), 6,32-6,26 (м, 1Н), 6,13 (д, J=1,0 Гц, 1Н), 5,24-5,14 (м, 1Н), 4,02-3,92 (м, 2Н), 3,84-3,76 (м, 4Н), 3,62 (ддд, J=11,8, 8,9, 3,0 Гц, 2Н), 3,51 (дд, J=5,7, 4,1 Гц, 4Н), 2,27 (с, 3Н), 2,14-2,05 (м, 2Н), 1,78 (дтд, J=12,8, 8,7, 4,0 Гц, 2Н). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 525,2 (МН⁺), комнатная температура=0,97 мин.

Пример 1152. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)фенил)изоникотинамид



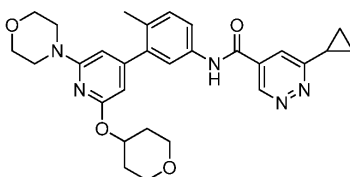
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,76 (дд, $J=5,0, 0,9$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=1,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=5,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,30 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,25-5,13 (м, 1H), 4,02-3,92 (м, 2H), 3,84-3,76 (м, 4H), 3,62 (ддд, $J=11,8, 8,9, 3,0$ Гц, 2H), 3,54-3,47 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (ддд, $J=11,7, 6,1, 3,0$ Гц, 2H), 1,81 (с, 8H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 542,2 (MH^+), комнатная температура=0,99 мин.

Пример 1153. 6-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



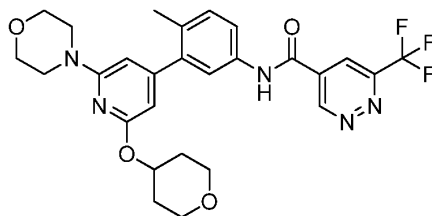
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,23 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,25-5,16 (м, 2H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,83-3,75 (м, 4H), 3,62 (ддд, $J=11,8, 8,9, 3,1$ Гц, 2H), 3,52-3,45 (м, 5H), 2,27 (с, 3H), 2,12-2,04 (м, 2H), 1,91 (с, 5H), 1,77 (дт, $J=8,6, 4,2$ Гц, 2H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 543,2 (MH^+), комнатная температура=0,93 мин.

Пример 1154. 6-Циклопропил-N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



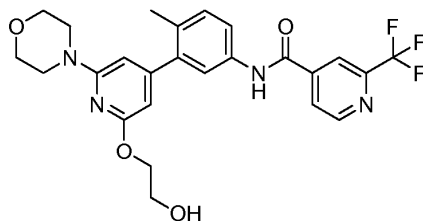
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,19 (дддт, $J=7,8, 4,9, 3,9, 0,5$ Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,83-3,75 (м, 4H), 3,61 (ддд, $J=11,8, 8,9, 3,0$ Гц, 2H), 3,49 (дд, $J=5,4, 4,4$ Гц, 4H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,77 (дт, $J=8,6, 4,1$ Гц, 2H), 1,37-1,23 (м, 4H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 516,2 (MH^+), комнатная температура=0,91 мин.

Пример 1155. N-(4-метил-3-(2-морфолино-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,27 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,24-5,14 (м, 1H), 3,96 (дт, $J=11,6, 4,5$ Гц, 2H), 3,83-3,76 (м, 4H), 3,61 (ддд, $J=11,8, 8,9, 3,0$ Гц, 2H), 3,53-3,46 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,08 (дт, $J=11,7, 5,7, 2,8$ Гц, 2H), 1,77 (дтд, $J=12,8, 8,7, 4,0$ Гц, 2H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 544,2 (MH^+), комнатная температура=0,99 мин.

Пример 1156. N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



Стадия 1. 2,6-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,0 экв.), 3-бром-4-метиланилин (1,04 экв.) и прекат. Pd-Xphos (0,005 экв.) перемешивали в растворе THF (0,5M) в атмосфере азота. Добавляли фосфат калия (2,0 экв., 0,5M раствор) и смесь нагревали до 35°C в течение ночи. После перемешивания в течение ночи добавляли еще 0,005 экв. катализатора и смесь нагревали до 60°C в течение 18 ч. Смесь аккуратно выливали на воду и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-100% этилацетат в гептане) с получением 3-(2,6-дифторпиридин-4-ил)-4-метиланилина с выходом 64%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=220,9, комнатная температура=0,54 мин.

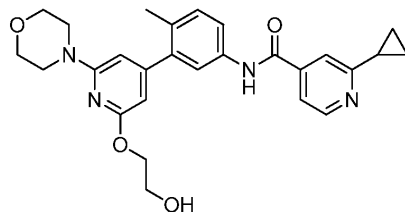
Стадия 2. К раствору 3-(2,6-дифторпиридин-4-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.) в DMSO (1M), добавляли морфолин (3,0 экв.) и карбонат калия (2,0 экв.) с получением желтой суспензии. Смесь нагревали до 40°C в течение 3 ч и после охлаждения до комнатной температуры разбавляли водой и бикарбонатом натрия, экстрагировали этилацетатом (3×), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 3-(2-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина с количественным выходом. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=288,0, комнатная температура=0,60 мин.

Стадия 3. К раствору 3-(2-фтор-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метиланилина (1,0 экв.) в диоксане (0,2M) добавляли 2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этанол (2,0 экв.) с получением оранжевого раствора. Осторожно добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали до 60°C в течение 2 ч. После этого времени происходило приблизительно 75% превращение в продукт, поэтому смесь нагревали до 70°C еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-5% метанол в DCM, затем 0-100% этилацетатом в гептане с получением 4-метил-3-(2-морфолино-6-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)анилина с выходом 72%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=414,1, комнатная температура=0,73 мин.

Стадия 4. Раствор 4-метил-3-(2-морфолино-6-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)анилина (1,0 экв.), 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (1,7 экв.), гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (1,7 экв.), гидрата 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (1,7 экв.) и основания Хунига (2,0 экв.) в ДМФ (0,1M) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли HCl (5,0 экв., 2,0M водный раствор) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, после чего LC/масс-спектрометрия указывала на приблизительно 90% превращение в продукт. Добавляли дополнительные 2,5 экв. HCl и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор разбавляли водой и осторожно добавляли твердый бикарбонат натрия до доведения pH до 5. Раствор экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-100% этилацетатом в гептане с получением N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида с выходом 81%.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,93-8,86 (м, 1H), 8,31-8,26 (м, 1H), 8,14-8,07 (м, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 6,32-6,24 (м, 1H), 6,13 (дд, J=28,4, 0,9 Гц, 1H), 4,76-4,59 (м, 2H), 4,41-4,33 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,79 (ддд, J=6,7, 4,0, 1,8 Гц, 4H), 3,51 (кв., J=4,8 Гц, 4H), 2,26 (д, J=4,9 Гц, 3H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 503,2 (M⁺), комнатная температура=0,88 мин.

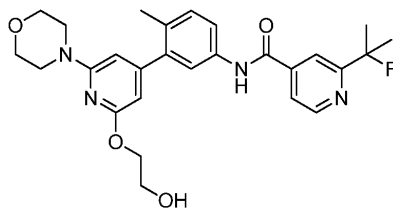
Пример 1157. 2-Циклопропил-N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (дд, J=5,8, 0,8 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,63 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 6,22 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,10 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,40-

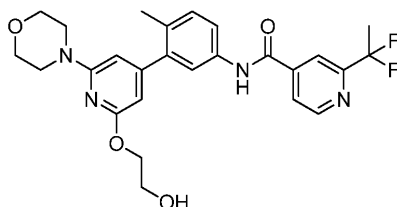
4,33 (м, 2H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,83-3,75 (м, 5H), 3,54-3,46 (м, 5H), 2,38-2,26 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,38-1,17 (м, 5H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 475,2 (МН⁺), комнатная температура=0,69 мин.

Пример 1158. 2-(2-Фторпропан-2-ил)-N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



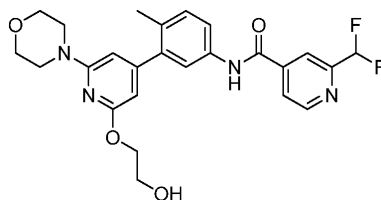
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,71 (дд, J=5,2, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (дт, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J=5,2, 2,7, 1,7 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 6,34-6,25 (м, 1H), 6,14 (дд, J=32,5, 0,9 Гц, 1H), 4,76-4,59 (м, 2H), 4,41-4,34 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,79 (ддд, J=5,1, 4,2, 2,3 Гц, 4H), 3,56-3,47 (м, 4H), 2,26 (д, J=5,7 Гц, 3H), 1,74 (дд, J=22,0, 0,6 Гц, 6H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 495,2 (МН⁺), комнатная температура=0,84 мин.

Пример 1159. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



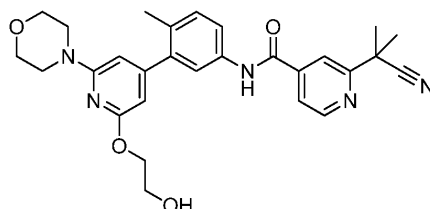
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (дт, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,95 (ддд, J=5,1, 1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 6,32-6,24 (м, 1H), 6,13 (дд, J=26,2, 0,9 Гц, 1H), 4,76-4,59 (м, 2H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,83-3,75 (м, 5H), 3,51 (дт, J=6,2, 3,9 Гц, 5H), 2,26 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,03 (т, J=18,7 Гц, 3H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 499,2 (МН⁺), комнатная температура=0,85 мин.

Пример 1160. 2-(Дифторметил)-N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



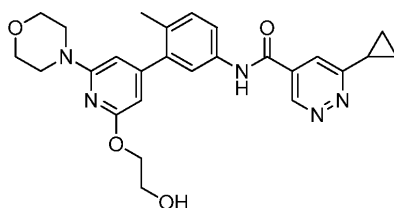
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,82 (дт, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (ддт, J=5,2, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 6,81 (т, J=55,1 Гц, 1H), 6,32-6,24 (м, 1H), 6,13 (дд, J=26,0, 0,9 Гц, 1H), 4,76-4,59 (м, 2H), 4,41-4,33 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,79 (ддд, J=6,5, 3,7, 1,6 Гц, 4H), 3,52 (дд, J=5,5, 4,0 Гц, 4H), 2,26 (д, J=4,5 Гц, 3H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 485,2 (МН⁺), комнатная температура=0,81 мин.

Пример 1161. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)изоникотинамид



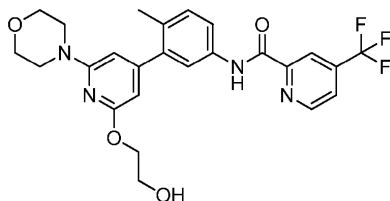
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,75 (дд, J=5,1, 1,0 Гц, 1H), 8,05 (дт, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 6,35-6,25 (м, 1H), 6,14 (дд, J=33,3, 0,9 Гц, 1H), 4,76-4,59 (м, 2H), 4,41-4,34 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,84-3,75 (м, 4H), 3,56-3,47 (м, 4H), 2,26 (д, J=5,9 Гц, 3H), 1,80 (с, 6H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 502,2 (МН⁺), комнатная температура=0,83 мин.

Пример 1162. 6-Циклопропил-N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксаимид



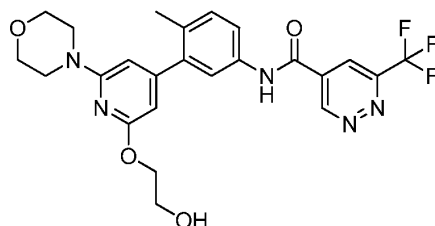
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,41 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 6,25 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,76-4,61 (м, 1H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,83-3,76 (м, 5H), 3,55-3,47 (м, 5H), 2,39 (тт, $J=8,2, 4,9$ Гц, 1H), 2,26 (д, $J=3,0$ Гц, 3H), 1,35-1,21 (м, 5H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 476,2 (MH^+), комнатная температура=0,75 мин.

Пример 1163. N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид



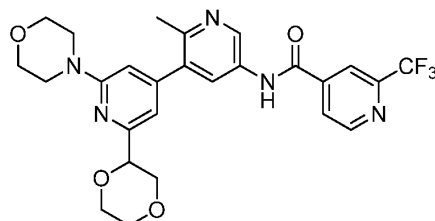
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,95 (дт, $J=5,1, 0,7$ Гц, 1H), 8,42 (дт, $J=1,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,91 (ддд, $J=5,1, 1,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=6,2, 2,4$ Гц, 2H), 7,30 (дд, $J=8,9, 0,8$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,83-3,76 (м, 4H), 3,56-3,48 (м, 5H), 2,26 (д, $J=0,6$ Гц, 3H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 503,2 (MH^+), комнатная температура=0,96 мин.

Пример 1164. N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



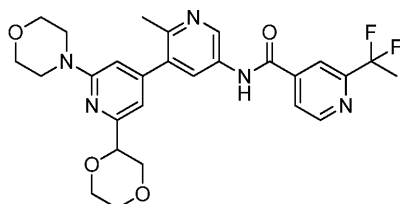
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70-7,57 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,27 (дд, $J=6,5, 1,0$ Гц, 1H), 6,12 (дд, $J=24,2, 0,9$ Гц, 1H), 4,76-4,60 (м, 2H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,79 (ддд, $J=6,2, 3,6, 1,2$ Гц, 5H), 3,55-3,48 (м, 4H), 2,26 (д, $J=3,8$ Гц, 3H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 504,2 (MH^+), комнатная температура=0,83 мин.

Пример 1165. N-(2'-(1,4-диоксан-2-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



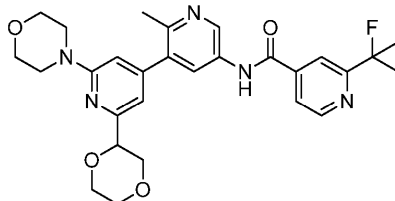
^1H ЯМР (400 МГц, $<\text{cd}3\text{od}>$) δ м.д. 2,64 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 1H), 3,55-3,61 (м, 4H), 3,63-3,71 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 5H), 3,85-3,97 (м, 2H), 4,18 (дд, $J=11,35, 2,74$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=9,98, 2,54$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 8,18 (д, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,28 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 530,1 (MH^+), комнатная температура=0,72 мин.

Пример 1166. N-(2'-(1,4-диоксан-2-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)изоникотинамид



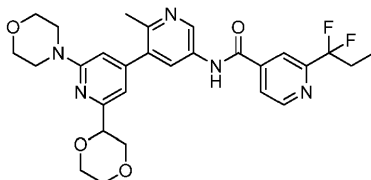
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,05 (т, $J=18,78$ Гц, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 3,55-3,61 (м, 4H), 3,63-3,71 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 5H), 3,85-3,96 (м, 2H), 4,18 (дд, $J=11,74$, 2,74 Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=9,78$, 2,74 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 8,02 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,29 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 526,2 (MH^+), комнатная температура=0,70 мин.

Пример 1167. N-(2'-(1,4-диоксан-2-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамид



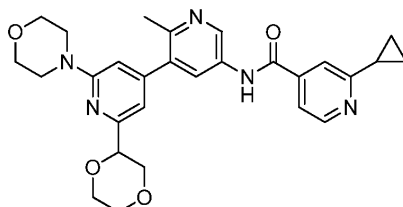
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,67-1,80 (м, 6H), 2,66 (с, 3H), 3,50 (дд, $J=11,54$, 9,98 Гц, 1H), 3,55-3,61 (м, 4H), 3,63-3,70 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 5H), 3,85-3,98 (м, 2H), 4,18 (дд, $J=11,35$, 2,74 Гц, 1H), 4,63 (дд, $J=9,78$, 2,74 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=5,09$, 1,96 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,45 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,35 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 522,2 (MH^+), комнатная температура=0,71 мин.

Пример 1168. N-(2'-(1,4-диоксан-2-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(1,1-дифторпропил)изоникотинамид



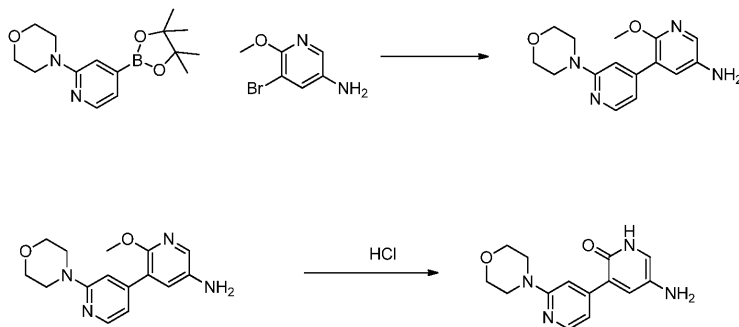
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,01 (т, $J=7,63$ Гц, 3H), 2,31-2,47 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 3,50 (дд, $J=11,35$, 10,17 Гц, 1H), 3,55-3,61 (м, 4H), 3,62-3,71 (м, 1H), 3,75-3,84 (м, 5H), 3,85-3,97 (м, 2H), 4,18 (дд, $J=11,74$, 2,74 Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=9,78$, 2,74 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 8,02 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 540,2 (MH^+), комнатная температура=0,76 мин.

Пример 1169. N-(2'-(1,4-диоксан-2-ил)-2-метил-6'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-циклопропилизоникотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,10-1,24 (м, 4H), 2,23-2,31 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 3,50 (дд, $J=11,35$, 10,17 Гц, 1H), 3,54-3,61 (м, 4H), 3,62-3,71 (м, 1H), 3,76-3,84 (м, 5H), 3,84-3,96 (м, 2H), 4,18 (дд, $J=11,35$, 2,74 Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=10,17$, 2,74 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 9,27 (д, $J=2,35$ Гц, 1H). LC/масс-спектрометрия (масса/заряд): 502,2 (MH^+), комнатная температура=0,58 мин.

5-Амино-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-2(1H)-он

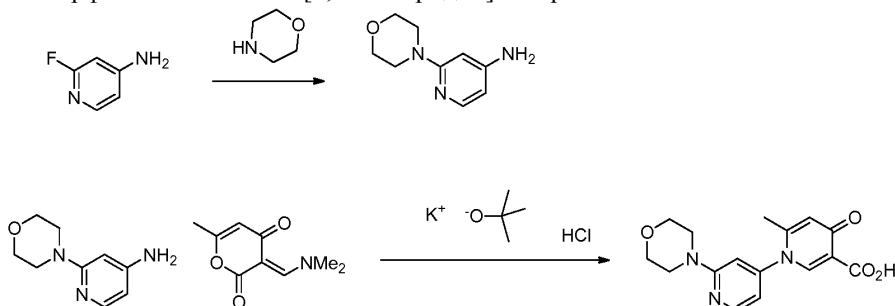


Стадия 1: Смесь 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина (1,0 экв.), 5-бром-6-метоксипиридин-3-амин (1,0 экв.), карбоната натрия (2 М, 8 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,5 экв.)

в DME (0,1M) нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновой печи. После удаления растворимой в DME части и концентрирования, полученный твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия. После концентрирования сырое вещество очищали посредством хроматографии с нормальной фазой. Выделяли 2-метокси-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-амин с выходом 64%. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=287,1, комнатная температура=0,46 мин.

Стадия 2. 2-Метокси-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-амин (1,0 экв.) растворяли в растворе 4М HCl в диоксане (2,0 экв.) и нагревали до 110°C в течение 1,5 ч в микроволновой печи. Растворимую в диоксане часть концентрировали и полусырой 5-амино-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-2(1H)-он использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=273,0, комнатная температура=0,23 мин.

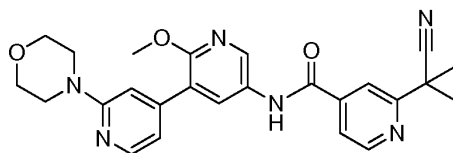
6-Метил-2'-морфолино-4-оксо-4Н-[1,4'-бипиридин]-3-карбоновая кислота



Стадия 1. 2-Фторпиридин-4-амин (1,0 экв.) и морфолин (1,4 экв.) в THF (6М) нагревали до 110°C в течение 17 ч на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали и полусухой 2-морфолинопиридин-4-амин использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (масса/заряд) (M+N)=180,2, комнатная температура=0,26 мин.

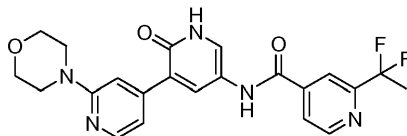
Стадия 2. К суспензии 2-морфолинопиридин-4-амина (1,0 экв.) и (Е)-3-((диметиламино)метил)-6-метил-2Н-пиран-2,4(3Н)-диона (1,0 экв.) в изопропанол (0,1М) в атмосфере Ag добавляли калий 2-метилпропан-2-олат. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 17 ч на масляной бане. Полученную жирную оранжевую смесь концентрировали и разделяли между $EtOAc$ и водой. Водную фазу подкисляли 6н. HCl , а затем дважды экстрагировали $EtOAc$. Полученную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 6-метил-2'-морфолино-4-оксо-4Н-[1,4'-бипиридин]-3-карбоновой кислоты с выходом 58%. ЖХ-МС (масса/заряд) $(M+H)=316,0$, комнатная температура=0,38 мин.

Пример	1170.	2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2-метокси-2'-морфолино-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



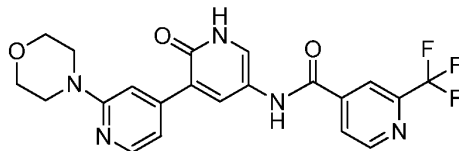
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 3,53 (т, J=4,30 Гц, 4H), 3,67-3,76 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 6,98 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,15 (ушир.с, 1H), 7,88 (дд, J=4,89, 1,37 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,11-8,23 (м, 2H), 8,58 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,82 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,73 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=459,3, комнатная температура=0,69 мин.

Пример 1171. 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(2'-морфолино-2-оксо-1,2-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



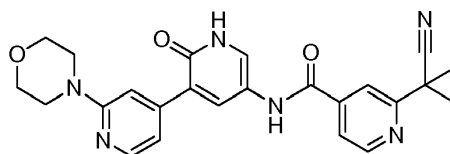
¹H ЯМР (400 МГц, <dmsO>) δ м.д. 1,94-2,12 (м, 3H), 3,54 (д, J=4,70 Гц, 4H), 3,68-3,79 (м, 4H), 7,19 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,56 (ушир.с, 1H), 8,00 (д, J=4,70 Гц, 1H), 8,04-8,15 (м, 3H), 8,17 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,09 Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=442,2, комнатная температура=0,60 мин.

Пример 1172. N-(2'-морфолино-2-оксо-1,2-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



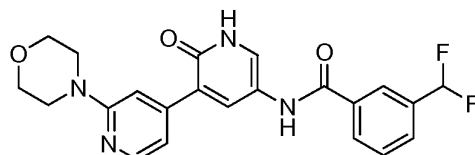
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 3,53 (д, $J=4,30$ Гц, 4H), 3,68-3,77 (м, 4H), 7,17 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 7,52 (ушир.с, 1H), 8,00-8,14 (м, 3H), 8,17 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,00 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,59 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=446,2, комнатная температура=0,61 мин.

Пример 1173. 2-(2-Цианопропан-2-ил)-N-(2'-морфолино-2-оксо-1,2-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)изоникотинамид



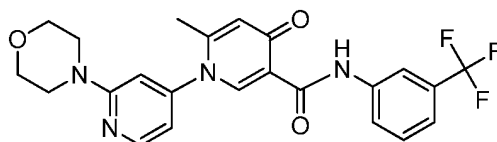
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 1,75 (с, 6H), 3,60 (м, 4H), 3,69-3,79 (м, 4H), 7,05-7,21 (м, 1H), 7,50 (ушир.с, 1H), 7,84 (дд, $J=5,09$, 1,57 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,03 (ушир.с, 1H), 8,06-8,15 (м, 2H), 8,81 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 10,45 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=445,2, комнатная температура=0,59 мин.

Пример 1174. 3-(Дифторметил)-N-(2'-морфолино-2-оксо-1,2-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)бензамид



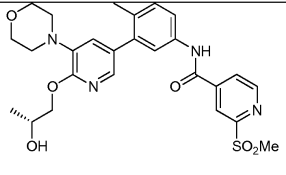
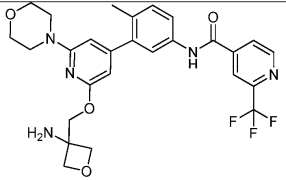
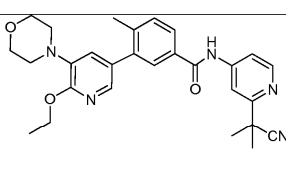
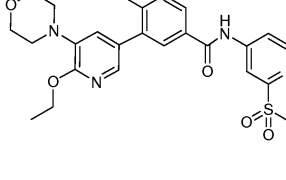
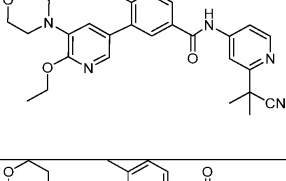
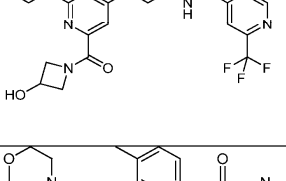
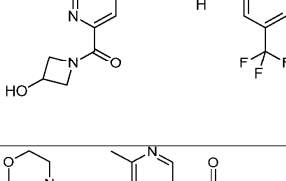
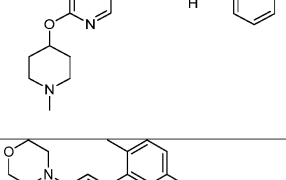
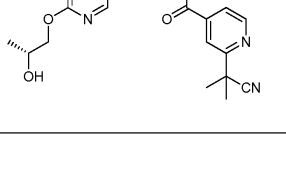
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 3,53 (д, $J=4,70$ Гц, 4H), 3,65-3,83 (м, 4H), 6,91-7,37 (м, 2H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,63-7,73 (м, 1H), 7,79 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 7,98-8,24 (м, 5H), 10,28 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=427,1, комнатная температура=0,54 мин.

Пример 1175. 6-Метил-2'-морфолино-4-оксо-N-(3-(трифторметил)фенил)-4H-[1,4'-бипиридин]-3-карбоксамид



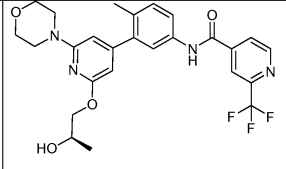
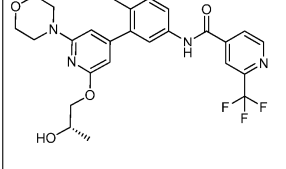
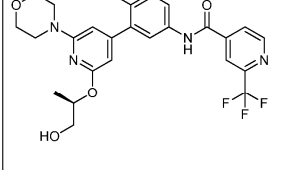
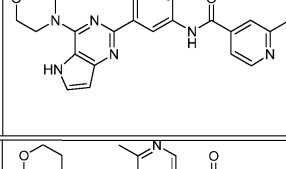
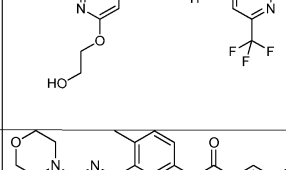
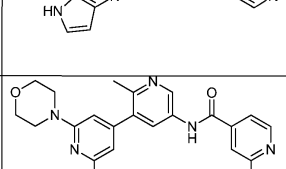
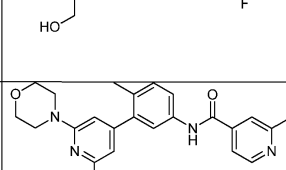
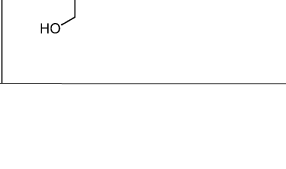
^1H ЯМР (400 МГц, <dmso>) δ м.д. 2,15 (с, 3H), 3,51-3,54 (м, 4H), 3,65-3,73 (м, 4H), 6,66 (с, 1H), 6,85-6,93 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=8,02$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,31 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 12,92 (с, 1H). ЖХ-МС (масса/заряд) (M+H)=459,0, комнатная температура=0,80 мин.

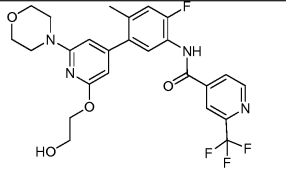
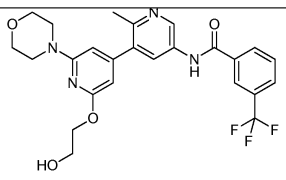
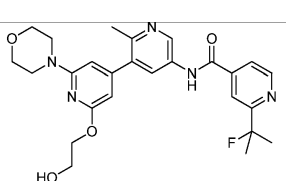
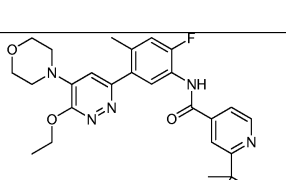
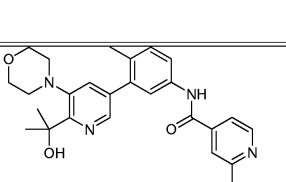
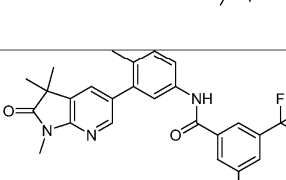
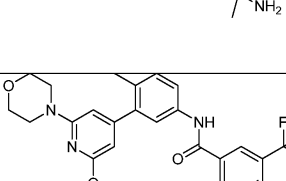
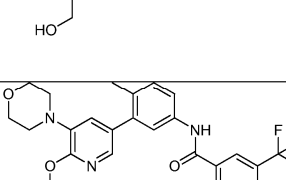
Следующие дополнительные соединения были получены способами, описанными в настоящем документе.

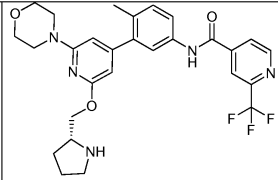
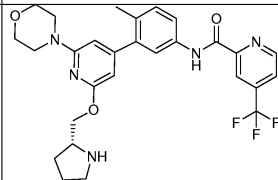
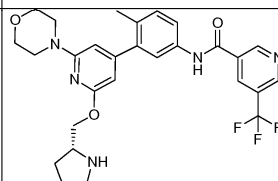
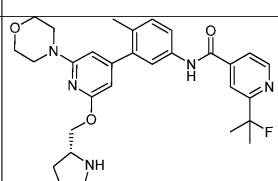
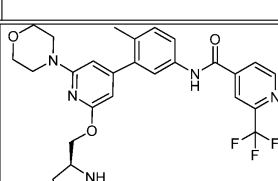
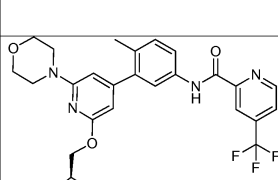
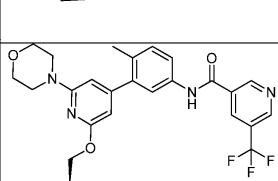
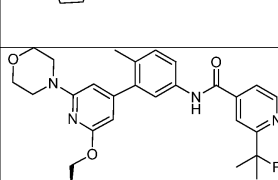
1176	
1177	
1178	
1179	
1180	
1181	
1182	
1183	
1184	

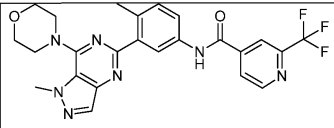
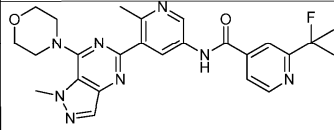
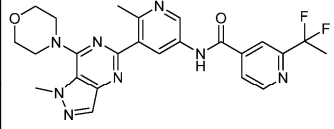
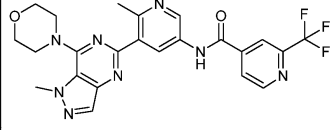
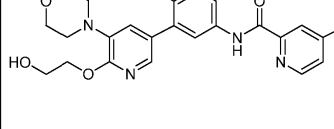
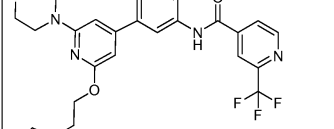
1185	
1186	
1187	
1188	
1189	
1190	
1191	
1192	
1193	
1194	

1195	
1196	
1197	
1198	
1199	
1200	
1201	
1202	
1203	
1204	
1205	

1206	
1207	
1208	
1209	
1210	
1211	
1212	
1213	

1214	
1215	
1216	
1217	
1218	
1219	
1220	
1221	

1222	
1223	
1224	
1225	
1226	
1227	
1228	
1229	

1230	
1231	
1232	
1233	
1234	
1235	

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить хорошо известными способами *in vitro* & *in vivo*. Данные ингибирования Raf, приведенные в настоящем документе, получали, используя следующие методики.

Пример 1236. Определение активности Raf *in vitro*.

Ферменты RAF и каталитически неактивный белок-субстрат MEK1 получали в лаборатории, используя общепринятые способы. кДНК CRAF субклонировали как полноразмерный белок с активирующими мутациями Y340E и Y341E в бакуловирусный вектор экспрессии для экспрессии в клетке насекомого Sf9. кДНК h14-3-3 zeta субклонировали в бакуловирусный вектор экспрессии для экспрессии в клетке насекомого SF9. Клетки Sf9, коэкспрессирующие оба белка, лизировали и проводили хроматографию на иммобилизованном никеле и элюировали имидазолом. Вторую колонку (связывающая колонка StrepII) использовали и элюировали дезтиобиотином. Метки белков удаляли, используя фермент Pre-scission, и белок дополнительно очищали, используя проточную стадию для удаления меток.

C-Raf TR относится к усеченному белку C-Raf, мутация - делеция Δ1-324. C-Raf FL относится к полноразмерному белку C-Raf. Полноразмерный MEK1 с инактивированной мутацией АТФ-связывающим участком связывания K97R использовали в качестве субстрата RAF. кДНК MEK1 субклонировали с N-концевой меткой (his)₆ в вектор экспрессии в E.coli. Субстрат MEK1 очищали из лизата E.coli аффинной хроматографией на никеле, а затем анионным обменом. Конечный препарат MEK1 биотинилировали (Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin) и концентрировали.

Аналитические вещества.

Буфер для анализа: 50 mM Tris, pH 7,5, 15 mM MgCl₂, 0,01% бычий сывороточный альбумин (BSA), 1 mM дитиотреитол (DTT).

"Стоп" буфер: 60 mM этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), 0,01% Tween® 20,

b-Raf (V600E), активный,

биотинилированный Mek, киназа-"dead",

набор для детекции Alpha Screen (доступен от PerkinElmer™, #6760617R),

антифосфо-MEK1/2 (доступен от Cell Signaling Technology, Inc. #9121),
384-луночный планшет для анализа с малым объемом (планшет White Greiner®).

Условия анализа.

b-Raf (V600E) приблизительно 4 пМ,

c-Raf приблизительно 4 нМ,

биотинилированный Mek, киназа-"dead" приблизительно 10 нМ,

АТФ 10 мкМ для BRAF (V600E) и 1 мкМ для CRAF.

Предварительное время инкубации с соединением 60 мин при комнатной температуре.

Время реакции 1 или 3 ч при комнатной температуре.

Протокол анализа.

Raf и биотинилированный Mek, киназа-"dead", комбинировали при 2× конечной концентрации в буфере для анализа (50 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ MgCl₂, 0,01% BSA и 1 мМ DTT) и распределяли по 5 мл на лунку в аналитические планшеты (белые 384-луночные аналитические планшеты #781207 Greiner), содержащие 0,25 мл 40× тестируемые соединения ингибиторов киназы Raf, разведенные в 100% DMSO. Плашки инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакцию, активируемую киназой Raf, начинали путем добавления 5 мл на лунку 2× АТФ, разведенного в буфере для анализа через 3 ч (b-Raf (V600E)) или 1 ч (c-Raf). Реакции останавливали и фосфорилированный продукт измеряли, используя антитело кролика против p-MEK (Cell Signaling, #9121) и набор для детекции Alpha Screen IgG (ProteinA) (PerkinElmer #6760617R), добавляя 10 мл в лунку со смесью антитела (разбавление 1:2000) и бус для детекции (разбавление 1:2000 для обоих видов бус) в "стоп" буфере для бус (25 мМ ЭДТА, 50 мМ Tris, pH 7,5, 0,01% Tween 20). Добавление проводили в условиях темноты для защиты бус для детекции от света. Сверху плашки помещали крышку и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем считывали люминесценцию на аппарате PerkinElmer Envision. Концентрацию каждого соединения для 50%-го ингибирования (IC₅₀) рассчитывали по нелинейной регрессии, используя аналитическое программное обеспечение XL Fit.

Используя анализы, описанные выше, соединения по изобретению показали ингибиторную эффективность, как приведено в табл. 1.

Таблица 1

Выбранные структуры соединений и данные ингибирования Raf: нумерация соответствует примерам выше, большинство структур приведено в примерах. IC₅₀ даны в микромолях.

Пр. №	Структура	IC ₅₀ B-Raf	IC ₅₀ C-Raf FL	IC ₅₀ C- Raf TR
1	-структура и название даны в примере-		0,000145	0,000144
2	-структура и название даны в примере-		0,001416	0,002953
3	-структура и название даны в примере-		0,000148	
4	-структура и название даны в примере-		0,000431	
5	-структура и название даны в примере-	0,002996	0,000713	
6	-структура и название даны в примере-			0,000408
7	-структура и название даны в примере-	0,003146	0,001183	0,001114
8	-структура и название даны в примере-	0,000837	0,000389	0,000514
9	-структура и название даны в примере-	0,001587	0,000949	0,000899
10	-структура и название даны в примере-	0,00033	0,000103	0,000118
11	-структура и название даны в примере-	0,001481	0,000542	0,00058
12	-структура и название даны в примере-	0,00182	0,000353	
13	-структура и название даны в примере-	0,002168	0,000474	0,000533

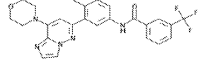
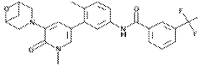
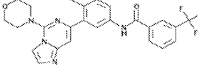
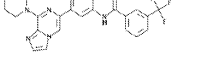
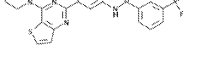
14	-структура и название даны в примере-	0,002007	0,000616	0,000803
15	-структура и название даны в примере-	0,002224	0,00065	
16	-структура и название даны в примере-	0,001521	0,000299	
17	-структура и название даны в примере-	0,00305	0,000785	
18	-структура и название даны в примере-	0,000456	0,000137	
19	-структура и название даны в примере-	0,001851	0,000562	
20	-структура и название даны в примере-	0,001967	0,000516	
21	-структура и название даны в примере-	0,003433	0,000905	
22	-структура и название даны в примере-	0,000652	0,000202	
23	-структура и название даны в примере-	0,002416	0,00086	
24	-структура и название даны в примере-	0,001356	0,000328	
25	-структура и название даны в примере-	0,001197	0,000352	
26	-структура и название даны в примере-	0,002177	0,000514	
27	-структура и название даны в примере-	0,00086	0,00011	
28	-структура и название даны в примере-	0,000585	0,000214	
29	-структура и название даны в примере-	0,001306	0,000421	
30	-структура и название даны в примере-	0,00083	0,000322	
31	-структура и название даны в примере-	0,000737	0,00021	
32	-структура и название даны в примере-	0,001695	0,00051	
33	-структура и название даны в примере-	0,000455	0,000134	
34	-структура и название даны в примере-	0,001853	0,000304	
35	-структура и название даны в примере-	0,003454	0,000634	
36	-структура и название даны в примере-	0,001277	0,000456	
37	-структура и название даны в примере-	0,000773	0,000198	
38	-структура и название даны в примере-	0,001429	0,000344	
39	-структура и название даны в примере-	0,000816	0,000322	
40	-структура и название даны в примере-	0,000601	0,000132	
42	-структура и название даны в примере-	0,000422	0,00009	0,000137
43	-структура и название даны в примере-	0,001648	0,000388	0,000376
44	-структура и название даны в примере-	0,002875	0,000637	0,000714
45	-структура и название даны в примере-	0,005678	0,001392	0,001018
46	-структура и название даны в примере-	0,002118	0,000433	
47	-структура и название даны в примере-	0,002454	0,000356	
48	-структура и название даны в примере-	0,00143	0,000347	

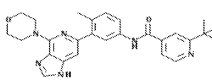
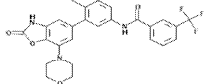
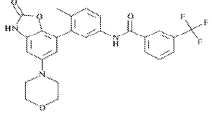
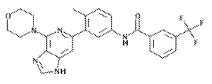
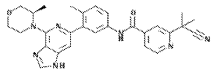
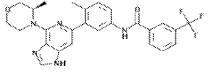
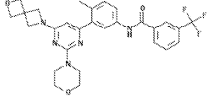
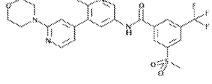
49	-структура и название даны в примере-	0,001495	0,000376	
50	-структура и название даны в примере-	0,001131	0,00025	
51	-структура и название даны в примере-	0,003162	0,000661	
52	-структура и название даны в примере-	0,000884	0,000282	
53	-структура и название даны в примере-	0,002499	0,000651	
54	-структура и название даны в примере-	0,00314	0,000625	
55	-структура и название даны в примере-			
56	-структура и название даны в примере-	0,001001	0,000191	
57	-структура и название даны в примере-	0,000994	0,000179	
58	-структура и название даны в примере-	0,008715	0,00103	
59	-структура и название даны в примере-	0,002655	0,000432	
60	-структура и название даны в примере-	0,006966	0,001007	
61	-структура и название даны в примере-	0,002273	0,000314	
62	-структура и название даны в примере-	0,00108	0,000161	
63	-структура и название даны в примере-	0,002553	0,000436	0,000508
64	-структура и название даны в примере-			0,000847
65	-структура и название даны в примере-	0,001142	0,000187	
66	-структура и название даны в примере-	0,003002	0,000711	
67	-структура и название даны в примере-	0,458152	0,077922	
68	-структура и название даны в примере-	0,00064	0,000124	
69	-структура и название даны в примере-	0,002054	0,000396	
70	-структура и название даны в примере-	0,157	0,024002	
71	-структура и название даны в примере-	0,599193	0,083265	
72	-структура и название даны в примере-	0,639127	0,078004	
73	-структура и название даны в примере-	0,001499	0,00025	
74	-структура и название даны в примере-			
75	-структура и название даны в примере-	0,000385	0,000056	
76	-структура и название даны в примере-	0,003222	0,000765	
77	-структура и название даны в примере-	0,000632	0,00013	
78	-структура и название даны в примере-	0,00149	0,000199	
79	-структура и название даны в примере-	0,101957	0,028001	
80	-структура и название даны в примере-	0,030653	0,010123	
81	-структура и название даны в примере-	0,014017	0,001449	
82	-структура и название даны в примере-	0,014469	0,001768	

83	-структура и название даны в примере-	0,002533	0,00029	
84	-структура и название даны в примере-	0,002927	0,001218	
85	-структура и название даны в примере-	0,010918	0,001343	
86	-структура и название даны в примере-	0,00843	0,001099	
87	-структура и название даны в примере-	0,012091	0,001495	
88	-структура и название даны в примере-	0,037439	0,003837	
89	-структура и название даны в примере-	>25	7,685426	
90	-структура и название даны в примере-	>25	>25	
91	-структура и название даны в примере-	18,594788	1,925371	
92	-структура и название даны в примере-			
93	-структура и название даны в примере-	0,000802	0,000117	
94	-структура и название даны в примере-	0,005788	0,000489	
95	-структура и название даны в примере-	0,013459	0,001829	
96	-структура и название даны в примере-	0,001241	0,000182	
97	-структура и название даны в примере-	0,009087	0,000998	
98	-структура и название даны в примере-	0,025693	0,001993	
99	-структура и название даны в примере-	0,00117	0,00016	
100	-структура и название даны в примере-	0,004089	0,000522	
101	-структура и название даны в примере-	0,002183	0,000253	
102	-структура и название даны в примере-	0,028046	0,003089	
103	-структура и название даны в примере-	0,018432	0,001947	
104	-структура и название даны в примере-	0,038535	0,005505	
106	-структура и название даны в примере-	0,001708	0,000359	
107	-структура и название даны в примере-	0,001688	0,000363	
108	-структура и название даны в примере-	0,006113	0,000778	
109	-структура и название даны в примере-	0,005035	0,000719	
110	-структура и название даны в примере-	0,002185	0,000332	
111	-структура и название даны в примере-			0,000403
112	-структура и название даны в примере-	0,002384	0,0005	
113	-структура и название даны в примере-	0,001137	0,000465	
114	-структура и название даны в примере-	0,001626	0,000285	
115	-структура и название даны в примере-	0,012797	0,000872	
116	-структура и название даны в примере-	0,010923	0,000735	
117	-структура и название даны в примере-	0,002035	0,000265	

118	-структура и название даны в примере-	0,001003	0,000156	0,000308
119	-структура и название даны в примере-			0,00027
120	-структура и название даны в примере-	0,001214	0,000187	
121	-структура и название даны в примере-	0,004451	0,000599	
122	-структура и название даны в примере-	0,003877	0,000606	
123	-структура и название даны в примере-	0,023164	0,004813	
124	-структура и название даны в примере-	0,082672	0,017977	
125	-структура и название даны в примере-	0,022327	0,006383	
126	-структура и название даны в примере-	0,00107	0,000299	
127	-структура и название даны в примере-	0,001667	0,00031	
128	-структура и название даны в примере-	0,003782	0,000873	
129	-структура и название даны в примере-	0,013441	0,002331	
130	-структура и название даны в примере-	0,00577	0,001005	
131	-структура и название даны в примере-	0,000483	0,000119	
132	-структура и название даны в примере-	0,002708	0,000457	
133	-структура и название даны в примере-	0,028875	0,001937	
134	-структура и название даны в примере-	0,00364	0,000471	
135	-структура и название даны в примере-	0,003957	0,000322	
136	-структура и название даны в примере-	0,004173	0,000503	
137	-структура и название даны в примере-	0,003792	0,000527	
138	-структура и название даны в примере-	0,003112	0,000652	
139	-структура и название даны в примере-	0,002454	0,000491	
140	-структура и название даны в примере-	0,0025	0,000483	
141	-структура и название даны в примере-	0,034633	0,005762	
142	-структура и название даны в примере-	0,00223	0,000341	
143	-структура и название даны в примере-	0,00998	0,002261	
144	-структура и название даны в примере-	0,013851	0,002686	
145	-структура и название даны в примере-	0,003786	0,000676	
146	-структура и название даны в примере-	0,001918	0,000219	
147	-структура и название даны в примере-	0,000756	0,000103	
148	-структура и название даны в примере-	0,001889	0,000285	
149	-структура и название даны в примере-	0,002181	0,000273	
150	-структура и название даны в примере-	0,003933	0,000562	
151	-структура и название даны в примере-	0,019733	0,002897	

152	-структура и название даны в примере-	0,003295	0,000474	
153	-структура и название даны в примере-	0,001023	0,000196	
154	-структура и название даны в примере-	0,007186	0,001095	
155	-структура и название даны в примере-	0,003831	0,000361	
156	-структура и название даны в примере-	0,002484	0,000415	
157	-структура и название даны в примере-	0,015761	0,002134	
158	-структура и название даны в примере-	0,008383	0,000835	
159	-структура и название даны в примере-	0,002618	0,000366	
160	-структура и название даны в примере-	0,009738	0,00089	
161	-структура и название даны в примере-	0,002648	0,000393	
162	-структура и название даны в примере-	0,001835	0,000215	
163	-структура и название даны в примере-	0,00769	0,000818	
164	-структура и название даны в примере-	0,001575	0,000255	
165	-структура и название даны в примере-	0,003127	0,000416	
166	-структура и название даны в примере-	0,006933	0,000665	
167	-структура и название даны в примере-	0,106629	0,007674	
168	-структура и название даны в примере-	0,003139	0,000245	
169	-структура и название даны в примере-	0,000775	0,00018	
170	-структура и название даны в примере-	0,001278	0,000263	
171	-структура и название даны в примере-	0,001254	0,000213	
172	-структура и название даны в примере-	0,002908	0,000386	
173	-структура и название даны в примере-	0,0118	0,000853	
174	-структура и название даны в примере-	0,010049	0,002238	
175	-структура и название даны в примере-	0,001542	0,00023	
176	-структура и название даны в примере-	0,002474	0,000398	
177	-структура и название даны в примере-	0,000706	0,000122	
178	-структура и название даны в примере-	0,000862	0,000172	
179	-структура и название даны в примере-	0,000905	0,00016	
181	-структура и название даны в примере-	0,002664	0,000493	
182	-структура и название даны в примере-	0,021222	0,002263	
184	-структура и название даны в примере-	0,002202	0,000479	
185	-структура и название даны в примере-	0,001819	0,000269	
186	-структура и название даны в примере-	0,002242	0,000278	
189	-структура и название даны в примере-	0,004735	0,000678	

191	-структура и название даны в примере-	0,009525	0,001426	
192	-структура и название даны в примере-	0,033857	0,002507	
193	-структура и название даны в примере-	0,105813	0,011051	
194	-структура и название даны в примере-	0,012407	0,002225	
196	-структура и название даны в примере-	0,002191	0,000403	0,000621
197	-структура и название даны в примере-	0,006733	0,001062	
198	-структура и название даны в примере-			0,000455
199	-структура и название даны в примере-			0,001292
200		0,001538	0,000205	
201		0,014467	0,001991	
202		0,000941	0,000155	
203		0,000389	0,000065	
204		0,000152	0,000039	
205		0,001286	0,000185	

206		0,009218	0,001619	
207		0,001399	0,000225	
208		0,005048	0,001099	
209		0,001067	0,000171	
210		0,022094	0,002729	
211		0,006261	0,000873	
212				
214		0,00483	0,000547	

215		0,007267	0,000785	
216				
217				
218				
219		0,002834	0,000362	
220				

Дополнительные данные ингибирования Raf in vitro приведены в следующей таблице для соединений, показанных в примерах синтеза выше. Названия соединений и структуры даны в примерах. Некоторые соединения таблицы выше также включены в таблицу ниже, и связанные данные в следующей таблице могут быть взяты из другого повтора соответствующего анализа.

Таблица 2

Соединение	IC-50 b-Raf (мкМ)	c-Raf FL IC-50 (мкМ)
Пример 1	0,00030	0,00010
Пример 2	0,00480	0,00180
Пример 3	0,00050	0,00010
Пример 4	0,00130	0,00040
Пример 5	0,00300	0,00070
Пример 6	0,00130	0,00040
Пример 7	0,00250	0,00110
Пример 8	0,00090	0,00050
Пример 9	0,00150	0,00090
Пример 10	0,00030	0,00050
Пример 11	0,00150	0,00060

Пример 12	0,00180	0,00040
Пример 13	0,00220	0,00050
Пример 14	0,00200	0,00070
Пример 15	0,00220	0,00060
Пример 16	0,00150	0,00030
Пример 17	0,00310	0,00080
Пример 18	0,00050	0,00010
Пример 19	0,00190	0,00060
Пример 20	0,00200	0,00050
Пример 21	0,00400	0,00090
Пример 22	0,00070	0,00020
Пример 23	0,00240	0,00060
Пример 24	0,00140	0,00030
Пример 25	0,00120	0,00040
Пример 26	0,00220	0,00050
Пример 27	0,00090	0,00010
Пример 28	0,00060	0,00020
Пример 29	0,00130	0,00040
Пример 30	0,00080	0,00030
Пример 31	0,00070	0,00020
Пример 32	0,00170	0,00050
Пример 33	0,00050	0,00010
Пример 34	0,00190	0,00030
Пример 35	0,00350	0,00060
Пример 36	0,00130	0,00050
Пример 37	0,00080	0,00020
Пример 38	0,00140	0,00030
Пример 39	0,00080	0,00030
Пример 40	0,00080	0,00020
Пример 42	0,00160	0,00040
Пример 43	0,00050	0,00010
Пример 44	0,00290	0,00070
Пример 45	0,00570	0,00120
Пример 46	0,00210	0,00040
Пример 47	0,00250	0,00040
Пример 48	0,00140	0,00030
Пример 49	0,00150	0,00040
Пример 50	0,00110	0,00030
Пример 51	0,00320	0,00070
Пример 52	0,00090	0,00030
Пример 53	0,00250	0,00070
Пример 54	0,00310	0,00060
Пример 55	0,00150	0,00040
Пример 56	0,00100	0,00020
Пример 57	0,00100	0,00020
Пример 58	0,00890	0,00110
Пример 59	0,00280	0,00040
Пример 60	0,00730	0,00100
Пример 61	0,00230	0,00030
Пример 62	0,00110	0,00020
Пример 63	0,00210	0,00050
Пример 64	0,00090	0,00080
Пример 65	0,00110	0,00020
Пример 66	0,00300	0,00070
Пример 67	0,50000	0,07790
Пример 68	0,00060	0,00010
Пример 69	0,00210	0,00040
Пример 70	0,20000	0,02400
Пример 71	0,60000	0,08330
Пример 72	0,60000	0,07800
Пример 73	0,00190	0,00030
Пример 74	0,00280	0,00040
Пример 75	0,00040	0,00006
Пример 76	0,00320	0,00080

Пример 77	0,00060	0,00010
Пример 78	0,00150	0,00020
Пример 79	0,10000	0,02800
Пример 80	0,03070	0,01010
Пример 81	0,01400	0,00140
Пример 82	0,01450	0,00180
Пример 83	0,00250	0,00030
Пример 84	0,00290	0,00120
Пример 85	0,01090	0,00130
Пример 86	0,00840	0,00110
Пример 87	0,01270	0,00150
Пример 88	0,03740	0,00380
Пример 89	25,00034	7,70000
Пример 90	25,00034	25,00034
Пример 91	18,60000	1,90000
Пример 92	0,00060	0,00060
Пример 93	0,00080	0,00030
Пример 94	0,00580	0,00050
Пример 95	0,01350	0,00180
Пример 96	0,00120	0,00020
Пример 97	0,00910	0,00100
Пример 98	0,02570	0,00200
Пример 99	0,00120	0,00020
Пример 100	0,00410	0,00050
Пример 101	0,00220	0,00030
Пример 102	0,02800	0,00310
Пример 103	0,01840	0,00190
Пример 104	0,03850	0,00550
Пример 106	0,00170	0,00040
Пример 107	0,00170	0,00040
Пример 108	0,00610	0,00080
Пример 109	0,00500	0,00070
Пример 110	0,00220	0,00030
Пример 111	0,00050	0,00040
Пример 112	0,00240	0,00050
Пример 113	0,00110	0,00050
Пример 114	0,00160	0,00030
Пример 115	0,01280	0,00090
Пример 116	0,01090	0,00070
Пример 117	0,00230	0,00040
Пример 118	0,00070	0,00020
Пример 119	0,00040	0,00030
Пример 120	0,00120	0,00020
Пример 121	0,00450	0,00060
Пример 122	0,00390	0,00060
Пример 123	0,02320	0,00480
Пример 124	0,08270	0,01800
Пример 125	0,02230	0,00640
Пример 126	0,00110	0,00030
Пример 127	0,00190	0,00040
Пример 128	0,00380	0,00090
Пример 129	0,01490	0,00360
Пример 130	0,00580	0,00100
Пример 131	0,00180	0,00050
Пример 132	0,00270	0,00050
Пример 133	0,02890	0,00190
Пример 134	0,00240	0,00070
Пример 135	0,00400	0,00030
Пример 136	0,00420	0,00050
Пример 137	0,00710	0,00070
Пример 138	0,00470	0,00080
Пример 139	0,00250	0,00050
Пример 140	0,00250	0,00050
Пример 141	0,04750	0,01020

Пример 142	0,00220	0,00030
Пример 143	0,01000	0,00230
Пример 144	0,01390	0,00270
Пример 145	0,00300	0,00060
Пример 146	0,00190	0,00020
Пример 147	0,00100	0,00010
Пример 148	0,00190	0,00030
Пример 149	0,00220	0,00030
Пример 150	0,00400	0,00060
Пример 151	0,02000	0,00290
Пример 152	0,00330	0,00050
Пример 153	0,00100	0,00020
Пример 154	0,00730	0,00110
Пример 155	0,00390	0,00040
Пример 156	0,00250	0,00040
Пример 157	0,01580	0,00210
Пример 158	0,00840	0,00080
Пример 159	0,00260	0,00040
Пример 160	0,01060	0,00090
Пример 161	0,00290	0,00040
Пример 162	0,00180	0,00020
Пример 163	0,00570	0,00070
Пример 164	0,00170	0,00030
Пример 165	0,00310	0,00040
Пример 166	0,00690	0,00070
Пример 167	0,05340	0,00790
Пример 168	0,00310	0,00020
Пример 169	0,00080	0,00020
Пример 170	0,00130	0,00030
Пример 171	0,00130	0,00020
Пример 172	0,00290	0,00040
Пример 173	0,00920	0,00180
Пример 174	0,00690	0,00150
Пример 175	0,00150	0,00020
Пример 176	0,00250	0,00040
Пример 177	0,00070	0,00010
Пример 178	0,00090	0,00020
Пример 179	0,00090	0,00020
Пример 181	0,00270	0,00050
Пример 182	0,02120	0,00230
Пример 184	0,00310	0,00080
Пример 185	0,00180	0,00030
Пример 189	0,00470	0,00070
Пример 190	0,00220	0,00030
Пример 191	0,00540	0,00110
Пример 192	0,03390	0,00250
Пример 193	0,10000	0,01120
Пример 194	0,01320	0,00220
Пример 196	0,00150	0,00050
Пример 197	0,00670	0,00110
Пример 198	0,00080	0,00050
Пример 199	0,00360	0,00130
Пример 215	0,00730	0,00080
Пример 222	0,00380	0,00040
Пример 223	0,00220	0,00090
Пример 224	0,00270	0,00090
Пример 225	0,01230	0,00390
Пример 226	0,00190	0,00070
Пример 227	0,00180	0,00040
Пример 228	0,00470	0,00110
Пример 229	0,00070	0,00030
Пример 230	0,00140	0,00040
Пример 231	0,00040	0,00010
Пример 232	0,00080	0,00030

Пример 233	0,00060	0,00020
Пример 234	0,00100	0,00050
Пример 235	0,00100	0,00030
Пример 236	0,00160	0,00060
Пример 237	0,00040	0,00020
Пример 238	0,00090	0,00040
Пример 239	0,00560	0,00210
Пример 240	0,01530	0,00510
Пример 241	0,00570	0,00200
Пример 242	0,00390	0,00180
Пример 243	0,00530	0,00270
Пример 244	0,00760	0,00360
Пример 245	0,00130	0,00060
Пример 246	0,00120	0,00060
Пример 247	0,00110	0,00060
Пример 248	0,00120	0,00040
Пример 249	0,03650	0,00360
Пример 250	0,00310	0,00080
Пример 251	0,00310	0,00050
Пример 252	0,00310	0,00080
Пример 253	0,00260	0,00070
Пример 254	0,00180	0,00050
Пример 255	0,00560	0,00200
Пример 256	0,00180	0,00040
Пример 257	0,01000	0,00350
Пример 258	0,00830	0,00220
Пример 259	0,00310	0,00150
Пример 260	0,00290	0,00080
Пример 261	0,00180	0,00050
Пример 262	0,00340	0,00100
Пример 263	0,00900	0,00330
Пример 264	0,00860	0,00240
Пример 265	0,00450	0,00110
Пример 266	0,00190	0,00050
Пример 267	0,00110	0,00030
Пример 268	0,00160	0,00060
Пример 269	0,00240	0,00090
Пример 270	0,00050	0,00020
Пример 271	0,00070	0,00030
Пример 272	0,00630	0,00270
Пример 273	0,00270	0,00110
Пример 274	0,00080	0,00040
Пример 275	0,00050	0,00020
Пример 276	0,00040	0,00020
Пример 277	0,00100	0,00050
Пример 278	0,00840	0,00240
Пример 279	3,20000	0,80000
Пример 280	0,00110	0,00040
Пример 281	0,00630	0,00160
Пример 282	0,05300	0,01780
Пример 283	0,00600	0,00120
Пример 284	0,00110	0,00040
Пример 285	0,20000	0,05190
Пример 286	0,20000	0,05190
Пример 287	0,01650	0,00400
Пример 288	0,00600	0,00120
Пример 289	0,01560	0,00380
Пример 290	0,00600	0,00140
Пример 291	0,00230	0,00040
Пример 292	0,00380	0,00140
Пример 293	0,03230	0,00660
Пример 294	0,01080	0,00270
Пример 295	0,00360	0,00060
Пример 296	0,02470	0,00490

Пример 297	0,01880	0,00360
Пример 298	0,00390	0,00190
Пример 299	0,00690	0,00270
Пример 300	0,01460	0,00470
Пример 301	0,00320	0,00090
Пример 302	0,00060	0,00020
Пример 303	0,10000	0,01440
Пример 304	0,00090	0,00030
Пример 306	0,00110	0,00060
Пример 307	0,00060	0,00010
Пример 308	0,00080	0,00020
Пример 309	0,00920	0,00460
Пример 310	0,00180	0,00070
Пример 311	0,00240	0,00090
Пример 312	0,00400	0,00110
Пример 313	0,00700	0,00170
Пример 314	0,00600	0,00160
Пример 315	0,00080	0,00030
Пример 316	0,00310	0,00080
Пример 317	0,00160	0,00050
Пример 318	0,00330	0,00080
Пример 319	0,00120	0,00040
Пример 320	0,00170	0,00040
Пример 321	0,02480	0,00850
Пример 322	0,00110	0,00050
Пример 323	0,01290	0,00280
Пример 324	0,00740	0,00140
Пример 325	0,30000	0,06230
Пример 326	0,00370	0,00110
Пример 327	0,00390	0,00100
Пример 328	0,06240	0,01730
Пример 329	1,10000	0,30000
Пример 330	2,40000	1,30000
Пример 331	0,00390	0,00040
Пример 332	0,02320	0,00750
Пример 333	0,01140	0,00150
Пример 334	0,00230	0,00070
Пример 335	0,00440	0,00200
Пример 336	0,00550	0,00130
Пример 337	0,01250	0,00610
Пример 338	9,00000	6,40000
Пример 339	0,00180	0,00070
Пример 340	0,03640	0,00840
Пример 341	0,00200	0,00050
Пример 344	0,00310	0,00050
Пример 345	0,00160	0,00030
Пример 346	0,00870	0,00160
Пример 347	0,01870	0,00330
Пример 348	0,00270	0,00080
Пример 349	0,00620	0,00130
Пример 350	0,00350	0,00040
Пример 351	0,01950	0,00380
Пример 352	0,00220	0,00040
Пример 353	0,00120	0,00020
Пример 354	0,00100	0,00020
Пример 355	0,00250	0,00060
Пример 356	0,00390	0,00080
Пример 357	0,00340	0,00080
Пример 358	0,00730	0,00080
Пример 359	0,00550	0,00040
Пример 360	0,00600	0,00130
Пример 361	0,00280	0,00040
Пример 362	0,00290	0,00040
Пример 363	0,00380	0,00080

Пример 364	0,00210	0,00050
Пример 365	0,08590	0,01330
Пример 366	0,10000	0,01670
Пример 367	0,01260	0,00300
Пример 368	0,01220	0,00250
Пример 369	0,05310	0,01270
Пример 371	0,00080	0,00020
Пример 372	0,00070	0,00020
Пример 373	1,10000	0,20000
Пример 374	3,40000	0,60000
Пример 375	0,20000	0,04340
Пример 376	2,80000	0,70000
Пример 377	0,20000	0,06190
Пример 379	0,00590	0,00140
Пример 380	0,01250	0,00260
Пример 381	0,10000	0,02550
Пример 382	0,90000	0,30000
Пример 383	2,80000	0,20000
Пример 384	2,80000	0,20000
Пример 389	0,06420	0,01410
Пример 390	0,00540	0,00140
Пример 391	0,01230	0,00450
Пример 392	0,01530	0,00390
Пример 393	0,00460	0,00130
Пример 394	0,00360	0,00100
Пример 395	0,00980	0,00220
Пример 396	0,01080	0,00500
Пример 397	0,01000	0,00340
Пример 398	0,00840	0,00310
Пример 399	0,04270	0,01480
Пример 400	0,03510	0,00330
Пример 401	0,10000	0,01150
Пример 402	0,10000	0,01230
Пример 403	0,06200	0,01020
Пример 404	0,00430	0,00120
Пример 405	0,00450	0,00130
Пример 406	0,00130	0,00040
Пример 407	0,00140	0,00050
Пример 408	0,00680	0,00260
Пример 409	0,00170	0,00030
Пример 410	0,00200	0,00040
Пример 411	3,10000	4,70000
Пример 412	0,00080	0,00020
Пример 413	0,00040	0,00009
Пример 414	0,00140	0,00030
Пример 415	10,10000	6,20000
Пример 416	1,10000	0,20000
Пример 417	0,00310	0,00060
Пример 418	0,00350	0,00090
Пример 419	0,00430	0,00120
Пример 420	3,60000	5,50000
Пример 421	0,00100	0,00020
Пример 422	0,00370	0,00090
Пример 423	0,00600	0,00190
Пример 424	0,05040	0,01430
Пример 425	0,00260	0,00040
Пример 426	0,00240	0,00070
Пример 427	0,00600	0,00120
Пример 428	0,01010	0,00330
Пример 429	0,03370	0,00670
Пример 430	0,00160	0,00060
Пример 431	0,00370	0,00110
Пример 432	0,09900	0,02320
Пример 433	0,20000	0,05580

Пример 435	0,00240	0,00070
Пример 436	0,00380	0,00090
Пример 437	0,01540	0,00490
Пример 438	0,02760	0,00570
Пример 439	0,00630	0,00270
Пример 440	0,09390	0,02250
Пример 441	0,03320	0,00930
Пример 442	0,06870	0,02020
Пример 443	0,00620	0,00170
Пример 444	0,04480	0,01460
Пример 445	0,01200	0,00570
Пример 446	0,10000	0,02910
Пример 451	0,08370	0,01410
Пример 452	0,00230	0,00050
Пример 453	0,00430	0,00110
Пример 454	0,00190	0,00050
Пример 455	0,00280	0,00070
Пример 456	0,00330	0,00080
Пример 457	0,03050	0,00630
Пример 460	0,01590	0,00310
Пример 461	0,01100	0,00210
Пример 462	0,00370	0,00070
Пример 464	0,01680	0,00210
Пример 465	0,10000	0,01500
Пример 466	0,00550	0,00140
Пример 467	0,01210	0,00240
Пример 469	0,00310	0,00060
Пример 470	0,00450	0,00100
Пример 471	0,00100	0,00020
Пример 472	0,00210	0,00050
Пример 473	0,01210	0,00370
Пример 474	0,00220	0,00060
Пример 475	0,00080	0,00010
Пример 476	0,00060	0,00010
Пример 477	0,00040	0,00020
Пример 478	0,00250	0,00040
Пример 479	0,00180	0,00030
Пример 480	0,00060	0,00010
Пример 481	0,00120	0,00030
Пример 482	0,00060	0,00020
Пример 483	0,00350	0,00090
Пример 484	0,00040	0,00010
Пример 485	0,00110	0,00040
Пример 486	0,00110	0,00030
Пример 487	0,00280	0,00080
Пример 488	0,00190	0,00040
Пример 489	0,00240	0,00080
Пример 490	0,00250	0,00040
Пример 491	0,00210	0,00040
Пример 492	0,00300	0,00050
Пример 493	0,00410	0,00080
Пример 494	0,01680	0,00370
Пример 495	0,00450	0,00100
Пример 496	0,00090	0,00020
Пример 497	0,00280	0,00050
Пример 498	0,00570	0,00070
Пример 499	0,02190	0,00350
Пример 500	0,00560	0,00130
Пример 501	0,03220	0,00830
Пример 502	0,02000	0,00540
Пример 503	0,20000	0,06250
Пример 504	0,02100	0,00530
Пример 505	0,00580	0,00140
Пример 506	0,00180	0,00040

Пример 507	0,02060	0,00420
Пример 508	0,00780	0,00270
Пример 509	0,01730	0,00380
Пример 510	0,00750	0,00140
Пример 511	0,00640	0,00130
Пример 512	0,05980	0,01560
Пример 513	0,00240	0,00070
Пример 514	0,00110	0,00040
Пример 515	0,00450	0,00110
Пример 516	0,01770	0,00650
Пример 517	0,00120	0,00040
Пример 518	0,07900	0,03710
Пример 519	0,00060	0,00010
Пример 520	0,00210	0,00050
Пример 521		
Пример 522	0,00250	0,00060
Пример 523	0,00370	0,00080
Пример 524	0,04120	0,01360
Пример 525	0,00380	0,00070
Пример 526	0,04970	0,00940
Пример 527	0,00560	0,00100
Пример 528	0,01520	0,00400
Пример 529	0,07610	0,02620
Пример 530	0,05130	0,01650
Пример 531	0,00500	0,00080
Пример 532	0,00770	0,00120
Пример 533	0,00440	0,00060
Пример 534	0,00600	0,00110
Пример 535	0,04550	0,00410
Пример 536		
Пример 537	0,00440	0,00060
Пример 538	0,00120	0,00030
Пример 539	0,00280	0,00080
Пример 540	0,01260	0,00220
Пример 541	0,00550	0,00090
Пример 542	0,00770	0,00170
Пример 543	0,01690	0,00310
Пример 544	0,00640	0,00130
Пример 540	0,01250	0,00210
Пример 541	0,00290	0,00070
Пример 542	0,00360	0,00070
Пример 543	0,00740	0,00130
Пример 544	0,00310	0,00050
Пример 545	0,01650	0,00390
Пример 546	0,00500	0,00080
Пример 547	0,00100	0,00030
Пример 548	0,00110	0,00030
Пример 549	0,00210	0,00050
Пример 550	0,00120	0,00040
Пример 551	0,00120	0,00050
Пример 552	0,00300	0,00080
Пример 553	0,00120	0,00040
Пример 554	0,00120	0,00050
Пример 555	0,00300	0,00080
Пример 556	0,00390	0,00150
Пример 557	0,00540	0,00220
Пример 558	0,00210	0,00070
Пример 559	0,00090	0,00030
Пример 560	0,00100	0,00030
Пример 561	0,00030	0,00010
Пример 562	0,00060	0,00020
Пример 563	0,00060	0,00020
Пример 564	0,00130	0,00040
Пример 565	0,00130	0,00040

Пример 566	0,00070	0,00020
Пример 567	0,00200	0,00080
Пример 568	0,00070	0,00020
Пример 569	0,00280	0,00080
Пример 570	0,00080	0,00030
Пример 571	0,00250	0,00080
Пример 572	0,00380	0,00100
Пример 573	0,00080	0,00020
Пример 574	0,00220	0,00080
Пример 575	0,00290	0,00090
Пример 576	0,00350	0,00110
Пример 577	0,00060	0,00020
Пример 578	0,00080	0,00020
Пример 579	0,00060	0,00020
Пример 580	0,00050	0,00010
Пример 581	0,00220	0,00070
Пример 582	0,00080	0,00020
Пример 583	0,00130	0,00030
Пример 584	0,00120	0,00030
Пример 585	0,00140	0,00040
Пример 586	0,00100	0,00020
Пример 587	0,00110	0,00030
Пример 588	0,00220	0,00070
Пример 589	0,00150	0,00040
Пример 590	0,00090	0,00020
Пример 591	0,00210	0,00060
Пример 592	0,00070	0,00020
Пример 593	0,00060	0,00020
Пример 594	0,00080	0,00020
Пример 595	0,00060	0,00020
Пример 596	0,00130	0,00030
Пример 597	0,00050	0,00020
Пример 598	0,00110	0,00050
Пример 599	0,00050	0,00020
Пример 600	0,00080	0,00030
Пример 601	0,00110	0,00030
Пример 602	0,00120	0,00030
Пример 603	0,00270	0,00090
Пример 604	0,00230	0,00060
Пример 605	0,00270	0,00100
Пример 606	0,00350	0,00130
Пример 607	0,00470	0,00150
Пример 608	0,00490	0,00200
Пример 609	0,00090	0,00030
Пример 610	0,00450	0,00150
Пример 611	0,00130	0,00050
Пример 612	0,00180	0,00070
Пример 613	0,01000	0,00360
Пример 614	0,00420	0,00290
Пример 615	0,01230	0,00860
Пример 616	0,00160	0,00040
Пример 617	0,00350	0,00100
Пример 618	0,00500	0,00440
Пример 619	0,00160	0,00050
Пример 620	0,00190	0,00050
Пример 621	0,00260	0,00070
Пример 622	0,00490	0,00120
Пример 623	0,05670	0,00930
Пример 624	0,00470	0,00150
Пример 625	0,07680	0,01260
Пример 626	0,01400	0,00380
Пример 627	0,00370	0,00110
Пример 628	0,00180	0,00040
Пример 629	0,00120	0,00040

Пример 630	0,00290	0,00080
Пример 631	0,00270	0,00080
Пример 632	0,00750	0,00180
Пример 633	0,00720	0,00220
Пример 634	0,01710	0,00360
Пример 635	0,01880	0,00660
Пример 636	0,00130	0,00040
Пример 637	0,02490	0,00550
Пример 638	0,00960	0,00210
Пример 639	0,00730	0,00140
Пример 640	0,00540	0,00110
Пример 641	0,00270	0,00070
Пример 642	0,00140	0,00040
Пример 643	0,00130	0,00030
Пример 644	0,00290	0,00090
Пример 645	0,05340	0,00790
Пример 646	0,00840	0,00310
Пример 647	0,00530	0,00150
Пример 648	0,00450	0,00120
Пример 649	0,00460	0,00120
Пример 650	0,00470	0,00070
Пример 651	0,00690	0,00070
Пример 652	0,00670	0,00050
Пример 653	0,00310	0,00040
Пример 654	0,00170	0,00040
Пример 655	0,00220	0,00030
Пример 656	0,00100	0,00030
Пример 657	0,00110	0,00030
Пример 658	0,00310	0,00020
Пример 659	0,00070	0,00010
Пример 660		
Пример 661	0,00430	0,00090
Пример 662	0,00390	0,00130
Пример 663	0,00920	0,00210
Пример 664	0,00290	0,00060
Пример 665	0,00670	0,00210
Пример 666	0,00780	0,00240
Пример 667	0,00340	0,00110
Пример 668	0,00410	0,00120
Пример 669	0,01000	0,00250
Пример 670	0,00280	0,00090
Пример 671	0,02550	0,00680
Пример 672	0,01580	0,00350
Пример 673	0,00630	0,00270
Пример 674	0,00370	0,00100
Пример 675	0,00490	0,00140
Пример 676	0,00240	0,00070
Пример 677	0,01270	0,00460
Пример 678	0,00640	0,00210
Пример 679	0,00810	0,00270
Пример 680	0,01460	0,00400
Пример 681	0,00310	0,00100
Пример 682	0,00690	0,00220
Пример 683	0,01120	0,00300
Пример 684	0,00290	0,00030
Пример 685	0,02140	0,00190
Пример 686	0,00170	0,00020
Пример 687	0,00080	0,00020
Пример 691	0,02380	0,00320
Пример 694	0,00100	0,00040
Пример 695	0,00400	0,00160
Пример 696	0,00240	0,00100
Пример 697	0,00100	0,00040
Пример 698	0,00070	0,00020

Пример 699	0,00170	0,00070
Пример 700	0,00120	0,00040
Пример 701	0,00130	0,00030
Пример 702	0,00300	0,00130
Пример 703	0,00130	0,00040
Пример 704	0,00002	0,00008
Пример 705	0,00410	0,00140
Пример 706	0,00080	0,00030
Пример 707	0,00190	0,00070
Пример 708	0,00050	0,00010
Пример 709	0,00340	0,00130
Пример 710	0,00400	0,00160
Пример 711	0,00560	0,00260
Пример 712	0,01210	0,00640
Пример 713	0,00250	0,00140
Пример 714	0,00250	0,00090
Пример 716	0,00130	0,00060
Пример 717	0,00290	0,00080
Пример 718	0,00840	0,00230
Пример 719	0,00200	0,00050
Пример 720	0,02320	0,00490
Пример 721	0,00330	0,00090
Пример 722	0,00160	0,00040
Пример 723	0,03480	0,00680
Пример 724	0,02050	0,00480
Пример 725	0,00420	0,00120
Пример 726	0,00900	0,00220
Пример 727	0,00850	0,00270
Пример 728	0,00440	0,00080
Пример 729	0,01770	0,00290
Пример 730	0,02720	0,00750
Пример 731	0,00440	0,00150
Пример 732	0,00220	0,00060
Пример 733	0,00080	0,00030
Пример 734	0,00690	0,00180
Пример 735	0,00430	0,00050
Пример 736	0,04780	0,00730
Пример 737	0,01790	0,00540
Пример 738	0,03320	0,01070
Пример 739	0,00410	0,00140
Пример 740	0,00210	0,00030
Пример 741	0,00510	0,00120
Пример 742	0,03860	0,00460
Пример 743	0,00370	0,00080
Пример 744	0,04270	0,00620
Пример 745	0,00360	0,00070
Пример 746	0,00460	0,00120
Пример 747	0,01900	0,00300
Пример 748	0,00190	0,00040
Пример 749	0,00190	0,00050
Пример 750	0,02240	0,00380
Пример 751	0,00140	0,00040
Пример 752	0,00180	0,00040
Пример 753	0,03090	0,00670
Пример 754	0,00340	0,00100
Пример 755	0,01780	0,00720
Пример 756	0,00420	0,00150
Пример 757	0,00140	0,00040
Пример 758	0,00280	0,00120
Пример 759	0,01150	0,00470
Пример 760	0,01130	0,00330
Пример 761	0,00090	0,00020
Пример 762	0,00070	0,00020
Пример 763	0,00110	0,00020

Пример 764	0,00340	0,00080
Пример 765	0,00100	0,00020
Пример 766	0,00180	0,00050
Пример 767	0,04740	0,01210
Пример 768	0,01110	0,00280
Пример 769	0,01020	8,00000
Пример 770	0,00530	0,00130
Пример 771	0,00250	0,00080
Пример 772	0,00190	0,00060
Пример 773	0,00170	0,00040
Пример 774		
Пример 775	0,02000	0,00460
Пример 776	25,00034	10,60000
Пример 777	0,00020	0,00008
Пример 778	0,00230	0,00090
Пример 779	0,00220	0,00070
Пример 780	0,00210	0,00080
Пример 781	0,01080	0,00270
Пример 782	0,02230	0,00650
Пример 783	0,00630	0,00210
Пример 784	0,20000	0,05100
Пример 785	0,00750	0,00310
Пример 786	0,01490	0,00340
Пример 787	0,00550	0,00170
Пример 788	0,20000	0,03800
Пример 789		
Пример 790	0,00350	0,00130
Пример 791	0,01140	0,00260
Пример 792	0,00170	0,00030
Пример 793	0,00130	0,00030
Пример 794	0,00260	0,00080
Пример 795	0,00180	0,00090
Пример 796	0,00070	0,00020
Пример 797	0,02470	0,00790
Пример 798	0,00110	0,00050
Пример 799	0,00150	0,00040
Пример 800	0,00200	0,00080
Пример 801	0,00300	0,00090
Пример 802	0,00310	0,00100
Пример 803	0,00190	0,00090
Пример 804	0,00080	0,00030
Пример 805	0,00040	0,00020
Пример 806	0,00110	0,00060
Пример 807	0,00880	0,00280
Пример 810	0,00140	0,00030
Пример 811	0,00630	0,00090
Пример 813	0,00270	0,00030
Пример 814	0,03210	0,00310
Пример 815	0,10000	0,00900
Пример 816	0,01740	0,00160
Пример 817	0,20000	0,01320
Пример 818	0,01840	0,00110
Пример 820	0,00140	0,00010
Пример 821	0,00380	0,00040
Пример 822	0,00770	0,00070
Пример 823	0,00940	0,00090
Пример 824	0,00040	0,00007
Пример 825	0,00130	0,00020
Пример 826	0,00500	0,00110
Пример 827	0,00140	0,00020
Пример 828	0,00100	0,00020
Пример 829	0,00020	0,00004
Пример 830	0,00060	0,00010
Пример 831	0,00150	0,00020

Пример 832	1,40000	0,20000
Пример 833	0,00170	0,00020
Пример 834	0,00060	0,00020
Пример 835	0,00210	0,00060
Пример 836	0,00310	0,00040
Пример 837	0,00020	0,00010
Пример 838	0,00090	0,00030
Пример 839	0,00090	0,00030
Пример 840	0,00060	0,00020
Пример 841	0,00170	0,00040
Пример 842	0,00130	0,00030
Пример 843	0,00080	0,00020
Пример 844	0,00170	0,00020
Пример 845	0,00090	0,00030
Пример 846	0,00060	0,00020
Пример 847	0,00020	0,00004
Пример 848	0,00040	0,00010
Пример 849	0,00380	0,00090
Пример 850	0,00060	0,00020
Пример 851	0,00090	0,00030
Пример 852	0,00070	0,00020
Пример 853	0,00240	0,00070
Пример 854	0,00080	0,00010
Пример 855	0,00230	0,00040
Пример 856	0,00550	0,00100
Пример 857	0,00040	0,00008
Пример 858	0,02210	0,00270
Пример 860	0,01160	0,00070
Пример 861	0,00250	0,00060
Пример 862	0,00090	0,00030
Пример 863	0,00280	0,00060
Пример 864	0,07020	0,02400
Пример 865	3,70000	7,90000
Пример 866	0,00760	0,00200
Пример 867	0,00140	0,00020
Пример 868	0,00130	0,00030
Пример 869	0,00130	0,00020
Пример 870	0,00750	0,00150
Пример 871	0,00060	0,00010
Пример 873	0,00280	0,00050
Пример 874	0,01970	0,00340
Пример 875	0,00660	0,00160
Пример 876	0,00240	0,00040
Пример 877	0,00650	0,00140
Пример 878	0,10000	0,01960
Пример 879	0,00610	0,00120
Пример 880	0,00320	0,00060
Пример 881	0,03260	0,00570
Пример 882	0,00810	0,00150
Пример 883	0,00170	0,00040
Пример 884	0,01970	0,00340
Пример 885	0,01230	0,00270
Пример 886	0,00760	0,00060
Пример 887	1,30000	0,10000
Пример 888	0,00160	0,00040
Пример 889	0,00330	0,00060
Пример 899	0,00187	0,00048
Пример 900	0,00317	0,00078
Пример 901	0,00085	0,00021
Пример 902	0,00337	0,00070
Пример 903	0,00364	0,00082
Пример 904	0,00201	0,00047
Пример 905	0,00233	0,00058
Пример 906	0,00945	0,00238

Пример 907	0,00443	0,00094
Пример 908	0,00688	0,00253
Пример 909	0,00156	0,00032
Пример 910	0,00509	0,00102
Пример 911	0,00358	0,00120
Пример 912	0,00225	0,00065
Пример 913	0,00216	0,00069
Пример 914	0,00195	0,00070
Пример 915	0,00111	0,00045
Пример 916	0,00131	0,00039
Пример 917	0,00080	0,00091
Пример 918	0,00117	0,00037
Пример 919	0,00411	0,00088
Пример 920	0,00885	0,00199
Пример 921	0,00773	0,00182
Пример 923	0,00546	0,00107
Пример 924	0,05773	0,01099
Пример 925	0,01218	0,00223
Пример 926	0,00213	0,00047
Пример 927	0,00791	0,00353
Пример 928	0,00190	0,00055
Пример 929	0,00105	0,00033
Пример 930	0,00103	0,00031
Пример 931	0,00270	0,00077
Пример 932	0,00689	0,00183
Пример 933	0,00078	0,00022
Пример 934	0,00420	0,00120
Пример 935	0,00204	0,00058
Пример 936	0,00755	0,00169
Пример 937	0,00453	0,00197
Пример 938	0,00236	0,00077
Пример 939	0,01532	0,00684
Пример 940	0,00481	0,00133
Пример 941	0,00228	0,00067
Пример 942	0,00217	0,00059
Пример 943	0,00951	0,00269
Пример 944	0,00389	0,00153
Пример 945	0,00135	0,00053
Пример 946	0,00236	0,00096
Пример 947	0,00176	0,00061
Пример 948	0,00233	0,00064
Пример 949	0,00363	0,00138
Пример 950	0,00047	0,00021
Пример 951	0,00031	0,00011
Пример 952	0,00198	0,00071
Пример 953	0,00333	0,00136
Пример 954	0,00730	0,00243
Пример 955	0,01815	0,00801
Пример 956	0,00294	0,00116
Пример 957	0,00623	0,00241
Пример 958	0,00915	0,00345
Пример 959	0,01940	0,00629
Пример 960	0,00266	0,00118
Пример 961	0,00183	0,00070
Пример 962	0,01543	0,00392
Пример 963	0,00288	0,00104
Пример 964	0,00813	0,00317
Пример 965	0,00187	0,00071
Пример 966	0,00135	0,00052
Пример 967	0,00574	0,00215
Пример 968	0,00372	0,00098
Пример 969	0,01803	0,00498
Пример 970	0,00879	0,00234
Пример 971	0,00827	0,00255

Пример 972	0,03704	0,01184
Пример 973	0,01575	0,00560
Пример 974	0,00278	0,00095
Пример 975	0,00181	0,00078
Пример 976		
Пример 977	0,00421	0,00177
Пример 978	0,00186	0,00074
Пример 979	0,01358	0,00624
Пример 980	0,00199	0,00078
Пример 981	0,00765	0,00317
Пример 982	0,00244	0,00110
Пример 983	0,00299	0,00143
Пример 984	0,00228	0,00051
Пример 985	0,00201	0,00060
Пример 986	0,00083	0,00028
Пример 987	0,00263	0,00080
Пример 988	0,00583	0,00097
Пример 989	0,00196	0,00056
Пример 990	0,00541	0,00200
Пример 991	0,00236	0,00076
Пример 992	0,00163	0,00097
Пример 993	0,00966	0,00249
Пример 994	0,00193	0,00066
Пример 997	0,00200	0,00044
Пример 998	0,00300	0,00070
Пример 999	0,00091	0,00019
Пример 1000	0,00215	0,00051
Пример 1001	0,00136	0,00031
Пример 1002	0,00175	0,00041
Пример 1003	0,00412	0,00116
Пример 1004	0,08356	0,01395
Пример 1006	0,00397	0,00114
Пример 1007	0,00538	0,00114
Пример 1008	0,01330	0,00277
Пример 1009	0,01482	0,00263
Пример 1010	0,02889	0,00447
Пример 1011	0,02447	0,00381
Пример 1012	0,07063	0,01867
Пример 1013	0,00979	0,00199
Пример 1014	0,01277	0,00243
Пример 1015	0,02946	0,00497
Пример 1016	0,00227	0,00070
Пример 1017	0,00098	0,00035
Пример 1018	0,00176	0,00057
Пример 1019	0,00111	0,00038
Пример 1020	0,00772	0,00220
Пример 1021	0,00260	0,00069
Пример 1022	0,00149	0,00037
Пример 1023	0,00232	0,00118
Пример 1024	0,00510	0,00104
Пример 1025	0,01273	0,00197
Пример 1026	0,01294	0,00290
Пример 1027	0,00848	0,00179
Пример 1028	0,00411	0,00160
Пример 1029	0,00327	0,00156
Пример 1030	0,00249	0,00091
Пример 1031	0,00092	0,00023
Пример 1032	0,00275	0,00076
Пример 1033	0,00208	0,00059
Пример 1034	0,00159	0,00046
Пример 1036	0,00054	0,00015
Пример 1037	0,00107	0,00030
Пример 1038	0,00286	0,00045
Пример 1039	0,00504	0,00096

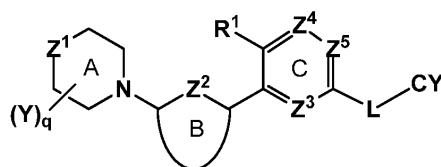
Пример 1040	0,00435	0,00068
Пример 1041	0,00572	0,00074
Пример 1042	0,04056	0,00504
Пример 1043	0,02279	0,00371
Пример 1044	0,03061	0,00467
Пример 1045	0,03291	0,00818
Пример 1046	0,06840	0,01062
Пример 1047	0,00395	0,00051
Пример 1048	0,00155	0,00028
Пример 1049	0,00769	0,00114
Пример 1050	0,00131	0,00026
Пример 1051	0,00819	0,00104
Пример 1052	0,00824	0,00148
Пример 1053	0,00086	0,00020
Пример 1054	0,00118	0,00033
Пример 1055	0,00117	0,00038
Пример 1056	0,01118	0,00219
Пример 1057	0,00412	0,00081
Пример 1058	0,01075	0,00177
Пример 1059	0,00384	0,00085
Пример 1060	0,00393	0,00095
Пример 1061	0,00305	0,00065
Пример 1062	0,00098	0,00025
Пример 1063	0,00148	0,00025
Пример 1064	0,00065	0,00018
Пример 1065	0,00053	0,00018
Пример 1066	0,00058	0,00021
Пример 1067	0,00060	0,00027
Пример 1068	0,00072	0,00014
Пример 1069	0,00264	0,00053
Пример 1070	0,00241	0,00073
Пример 1071	0,00208	0,00086
Пример 1072	0,00174	0,00041
Пример 1073	0,00299	0,00055
Пример 1074	0,00186	0,00057
Пример 1075	0,68224	0,12035
Пример 1076	0,00231	0,00039
Пример 1077	0,00085	0,00046
Пример 1078	0,00067	0,00079
Пример 1079	0,00464	0,00117
Пример 1080	0,01286	0,00242
Пример 1081	0,00643	0,00201
Пример 1082	0,05816	0,01047
Пример 1083	0,03519	0,00540
Пример 1084	0,02330	0,00339
Пример 1085	0,10763	0,02762
Пример 1086	0,02068	0,00329
Пример 1087	0,02651	0,00523
Пример 1088	0,00406	0,00112
Пример 1089	0,07138	0,02035
Пример 1090	0,05109	0,01271
Пример 1091	1,11486	0,29498
Пример 1092	0,03491	0,00506
Пример 1093	0,00658	0,00090
Пример 1094	0,00384	0,00082
Пример 1095	0,00111	0,00027
Пример 1096	0,00200	0,00045
Пример 1097	0,00332	0,00096
Пример 1098	0,00575	0,00117
Пример 1099	0,01883	0,00317
Пример 1100	0,00389	0,00068
Пример 1101	0,01370	0,00264
Пример 1102	0,00445	0,00085
Пример 1103	0,00670	0,00144

Пример 1104	0,00764	0,00143
Пример 1105	0,00562	0,00119
Пример 1106	0,00859	0,00182
Пример 1107	0,01345	0,00175
Пример 1108	0,02035	0,00278
Пример 1109	0,00802	0,00145
Пример 1110	0,00482	0,00075
Пример 1111	0,00209	0,00036
Пример 1112	0,00083	0,00024
Пример 1113	0,00132	0,00037
Пример 1114	0,00314	0,00068
Пример 1115	0,00065	0,00019
Пример 1116	0,00082	0,00022
Пример 1117	0,00131	0,00030
Пример 1118	0,00102	0,00030
Пример 1119	0,00200	0,00035
Пример 1120	0,00163	0,00028
Пример 1121	0,00193	0,00026
Пример 1122	0,00331	0,00037
Пример 1123	0,01085	0,00134
Пример 1124	0,01211	0,00158
Пример 1125	0,01000	0,00093
Пример 1126	0,00185	0,00050
Пример 1127	0,00148	0,00038
Пример 1128	0,00216	0,00074
Пример 1129	0,00464	0,00126
Пример 1130	0,00224	0,00067
Пример 1131	0,00234	0,00072
Пример 1132	0,26960	0,06134
Пример 1133	0,00129	0,00030
Пример 1134	0,00499	0,00082
Пример 1135	0,04295	0,00735
Пример 1136	0,00503	0,00058
Пример 1137	0,00062	0,00012
Пример 1138	0,02778	0,00476
Пример 1139	0,01434	0,00280
Пример 1140	0,01345	0,00289
Пример 1141	0,01574	0,00371
Пример 1142	0,00318	0,00110
Пример 1143	0,00181	0,00054
Пример 1144	0,00156	0,00046
Пример 1145	0,00130	0,00040
Пример 1146	0,00187	0,00032
Пример 1147	0,00831	0,00152
Пример 1148	0,01192	0,00229
Пример 1149	0,00313	0,00056
Пример 1150	0,00160	0,00050
Пример 1151	0,00060	0,00018
Пример 1152	0,00125	0,00033
Пример 1153	0,00215	0,00049
Пример 1154	0,00060	0,00012
Пример 1155	0,00066	0,00014
Пример 1156	0,00073	0,00020
Пример 1157	0,00043	0,00009
Пример 1158	0,00163	0,00037
Пример 1159	0,00075	0,00015
Пример 1160	0,00055	0,00016
Пример 1161	0,00150	0,00030
Пример 1162	0,00038	0,00007
Пример 1163	0,00112	0,00020
Пример 1164	0,00057	0,00012
Пример 1165	0,00282	0,00072
Пример 1166	0,00328	0,00074
Пример 1167	0,00762	0,00212

Пример 1168	0,00456	0,00121
Пример 1169	0,00301	0,00060
Пример 1170	0,03744	0,00384
Пример 1171	25,00034	7,68543
Пример 1172	25,00034	25,00034
Пример 1173	18,59479	1,92537
Пример 1174	25,00034	22,05985
Пример 1175	0,08001	0,02036

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z^1 представляет собой O;

Z^2 представляет собой N или CR^a , где R^a представляет собой H или галоген;

R^1 представляет собой CN, галоген, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} алкил, причем указанный C_{1-4} алкил не замещен или замещен группами от одной до трех, выбранными из галогена, CN и гидроксила;

кольцо B выбрано из пиридина и пиридона, каждый из которых не замещен или замещен вплоть до двух групп, выбранных из галогена, OH, CN, C_{1-4} алкила, $-O-(C_{1-4} \text{ алкил})$, NH_2 , $NH-(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, 5-6-членного гетероарила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, C_{4-8} гетероциклоалкила и $-O-(4-8\text{-членного гетероциклоалкила})$, где каждый гетероциклоалкил и гетероарил содержит вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве кольцевых членов, где каждый C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил и 4-8-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен группами в количестве вплоть до трех, выбранными из оксо, гидроксила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $-(CH_2)_{1-2}Q$, где Q представляет собой $-CN$, $-SO_2R^3$ или $NHC(O)OR^3$; каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и

кольцо B необязательно конденсировано с 5-6-членным ароматическим кольцом, содержащим вплоть до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый Y независимо выбран из C_{1-4} алкила, оксо, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pN(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$ и $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4} \text{ алкил})$, или

две группы Y на кольце A, необязательно взятые вместе, образуют кольцо, связанное мостиковой связью с кольцом A, где указанное связанное мостиковой связью кольцо необязательно содержит гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве члена кольца;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый p независимо равен 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2;

Z^3 выбран из CH;

Z^4 и Z^5 независимо выбраны из CH и N;

L представляет собой $-C(=O)-NR^4-[CY]$ или $-NR^4-C(=O)-[CY]$, где [CY] указывает на то, что атом L присоединен к CY; и

CY представляет собой ароматическое кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, пиридона, тиазола, изотиазола, оксазола, пиразола и изоксазола;

и CY замещен группами в количестве вплоть до двух, выбранными из галогена, CN, R^5 , OR^5 , SO_2R^5 , $-S(=NH)(=O)R^5$, OH, NH_2 , NHR^5 и $-N(R^5)_2$, где каждый R^5 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{4-6} гетероцикл, 5-членный гетероарил, содержащий вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, или C_{3-8} циклоалкил, R^5 не замещен или замещен группами в количестве вплоть до четырех, выбранными из галогена, CN, R^6 , OH, OR^6 , SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $NHC(=O)R^6$, $-CH_2OR^7$ $-CH_2N(R^7)_2$, где каждый R^6 независимо представляет собой C_{1-4} алкил и каждый R^7 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой CH.

3. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где CY выбран из фенила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, пиридона, тиазола, изотиазола, оксазола и изоксазола.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил или CF_3 .

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой пиридин.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где СУ представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридин-4-ил.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где СУ замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из CF_3 , OCF_3 , трет-бутила, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{Me}$.

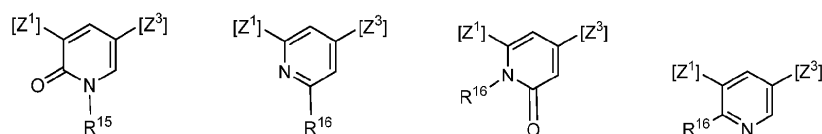
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой CH .

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой N.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-[\text{CY}]$, где [CY] указывает, какой атом L присоединен к СУ кольца.

11. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-[\text{CY}]$, где [CY] указывает, какой атом L присоединен к СУ кольца.

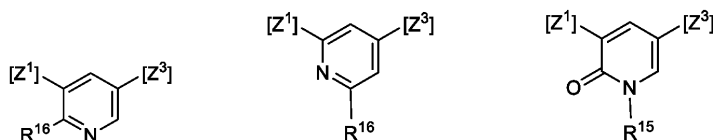
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где кольцо В выбрано из



где $[Z^1]$ указывает, где кольцо, содержащее Z^1 , присоединено к кольцу В, и $[Z^3]$ указывает, где кольцо, содержащее Z^3 , присоединено к кольцу В, и каждый R^{15} и R^{16} выбран из R^{20} , CN, галогена, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{OR}^{20}$ и C_{4-8} гетероциклоалкила, не замещенного или замещенного группами в количестве до двух, выбранными из гидроксила, C_{1-4} алкила, оксо и галогена; где каждый R^{20} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, не замещенный или замещенный группами в количестве до трех, выбранными из галогена, оксо, C_{1-4} алкокси и гидроксила, или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, не замещенное или замещенное группами вплоть до двух, независимо выбранными из галогена, оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и гидроксила, где указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо является насыщенным и указанный один или два кольцевых атома C_{4-8} гетероциклоалкила являются гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где q равно 0.

14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где кольцо В выбрано из



15. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^5 представляет собой CH .

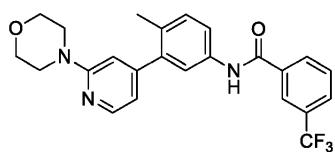
16. Соединение по любому из пп.8-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой N и R^1 представляет собой метил.

17. Соединение по любому из пп.9-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой CH и R^1 представляет собой метил.

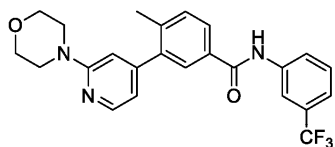
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-[\text{CY}]$, СУ представляет собой фенил или 4-пиридинил, причем СУ замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CFMe_2 и $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$.

19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из соединений

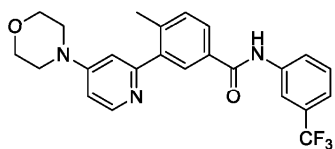
Пример 62 :



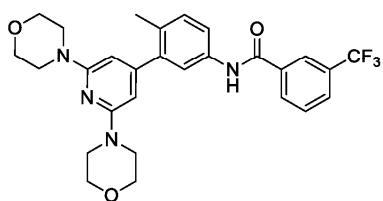
Пример 63 :



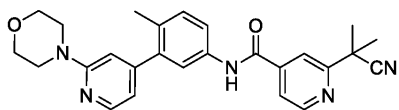
Пример 64 :



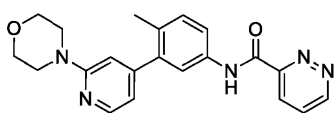
Пример 65 :



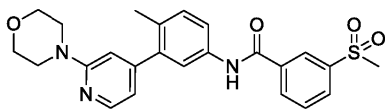
Пример 66 :



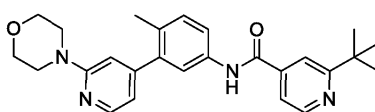
Пример 67 :



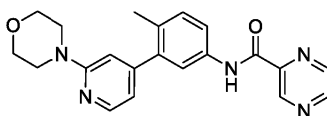
Пример 68 :



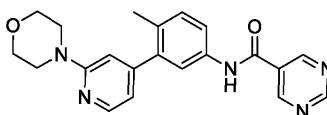
Пример 69 :



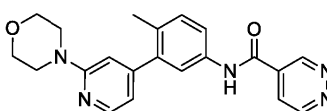
Пример 70 :



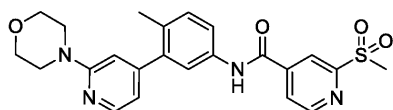
Пример 71 :



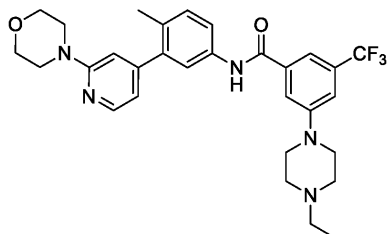
Пример 72 :



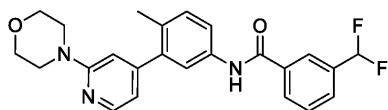
Пример 73 :



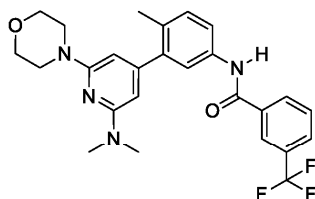
Пример 74 :



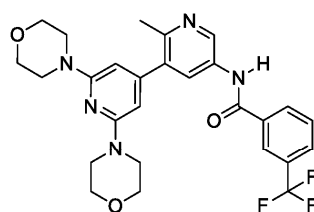
Пример 75 :



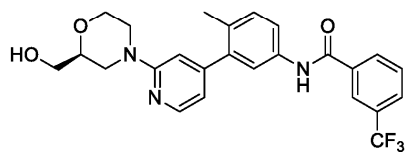
Пример 76 :



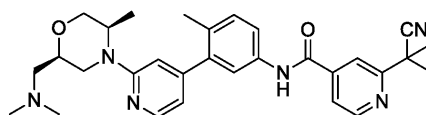
Пример 77 :



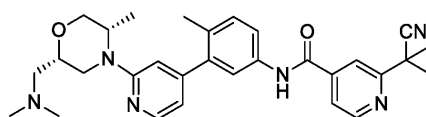
Пример 78 :



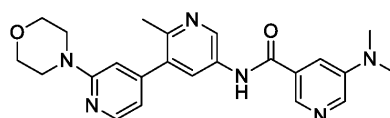
Пример 79 :



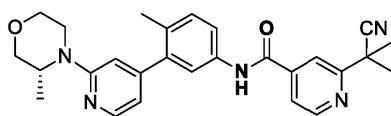
Пример 80 :



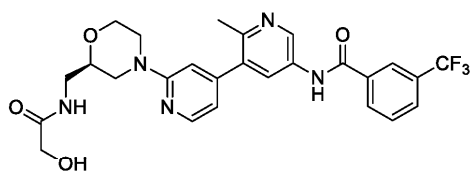
Пример 81 :



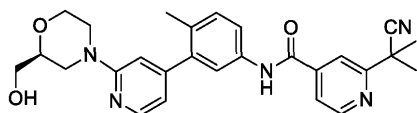
Пример 82 :



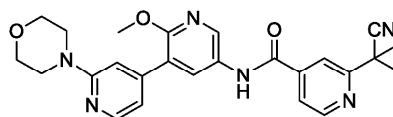
Пример 87 :



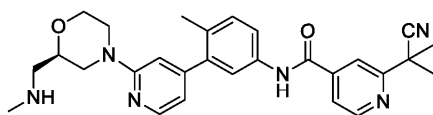
Пример 83 :



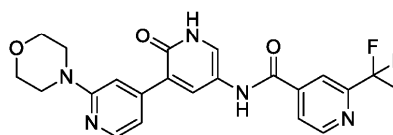
Пример 88 :



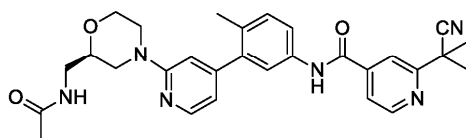
Пример 84 :



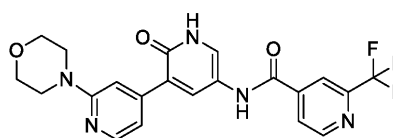
Пример 89 :



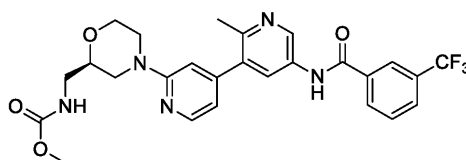
Пример 85 :



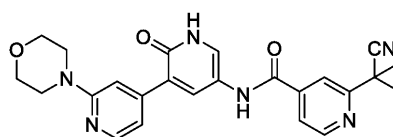
Пример 90 :



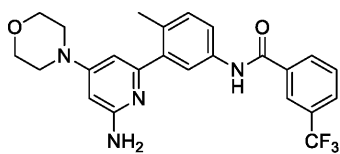
Пример 86 :



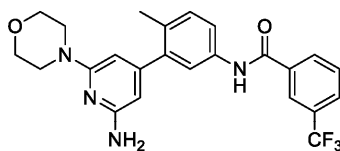
Пример 91 :



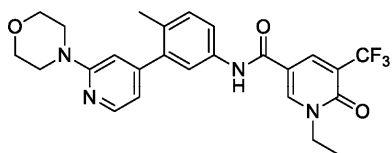
Пример 92 :



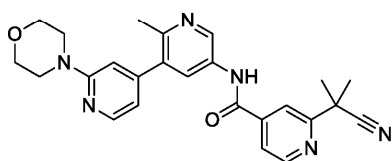
Пример 93 :



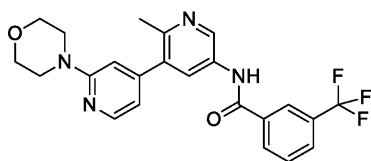
Пример 94 :



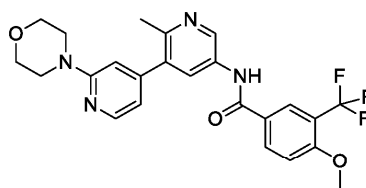
Пример 95 :



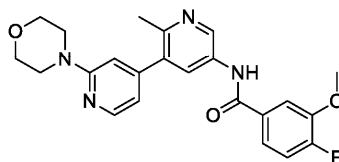
Пример 96 :



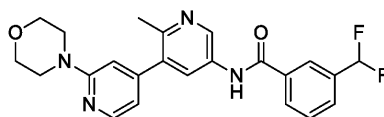
Пример 97 :



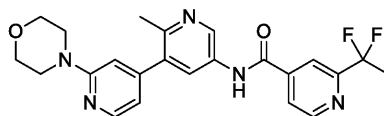
Пример 98 :



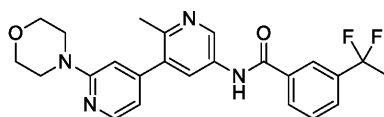
Пример 99 :



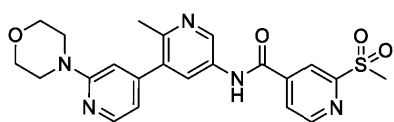
Пример 100 :



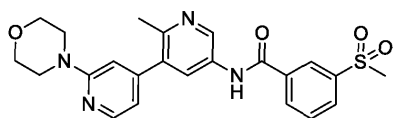
Пример 101 :



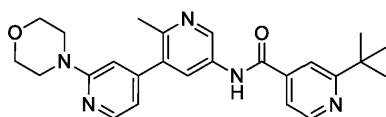
Пример 102 :



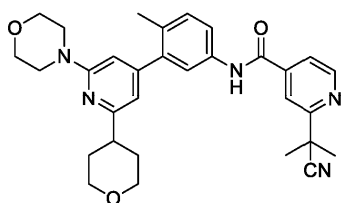
Пример 103 :



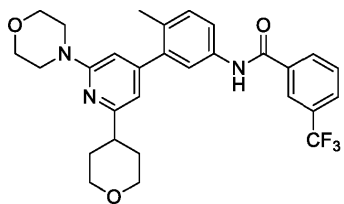
Пример 104 :



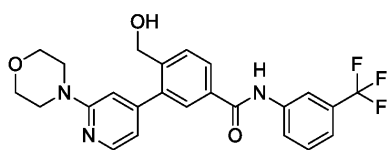
Пример 106 :



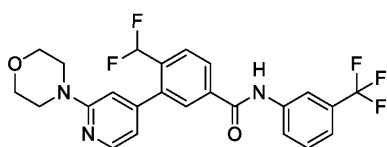
Пример 107 :



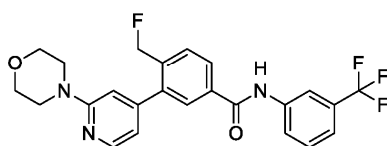
Пример 108 :



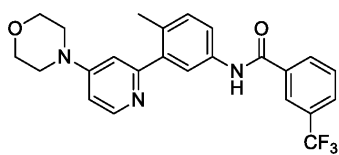
Пример 109 :



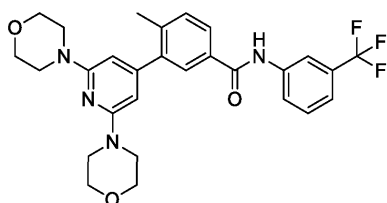
Пример 110 :



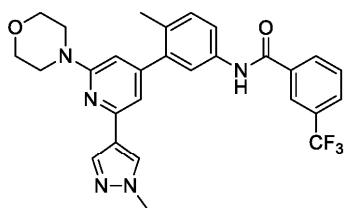
Пример 111 :



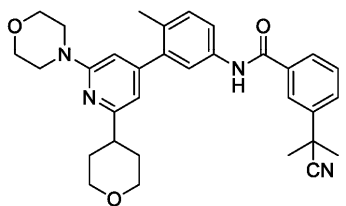
Пример 112 :



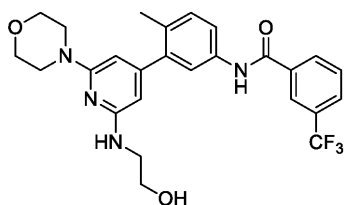
Пример 113 :



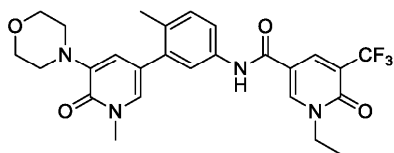
Пример 114 :



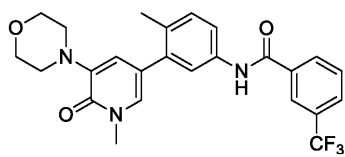
Пример 115 :



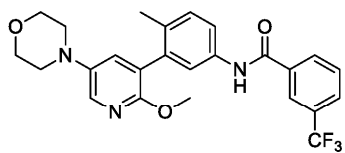
Пример 116 :



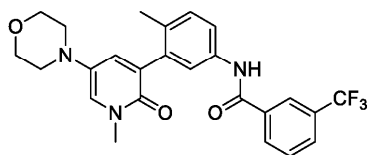
Пример 117 :



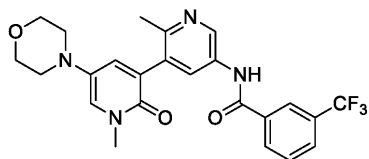
Пример 122 :



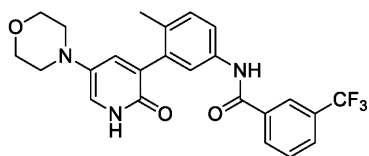
Пример 123 :



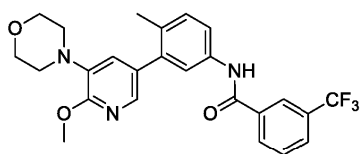
Пример 124 :



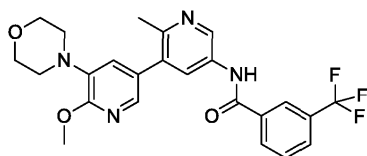
Пример 125 :



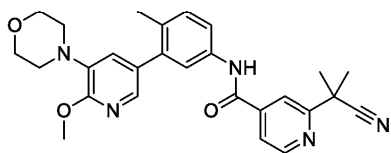
Пример 126 :



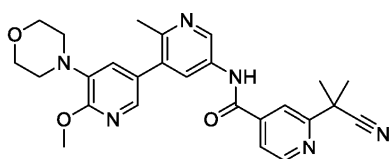
Пример 127 :



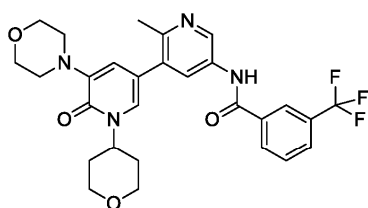
Пример 128 :



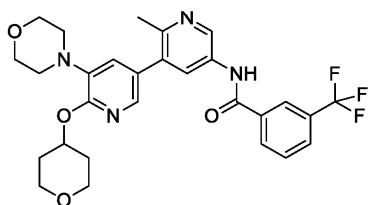
Пример 129 :



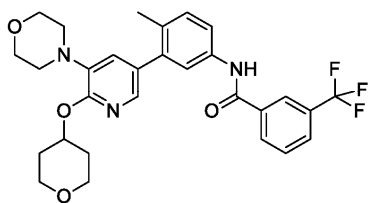
Пример 130 :



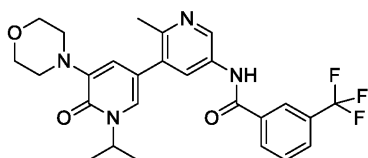
Пример 131 :



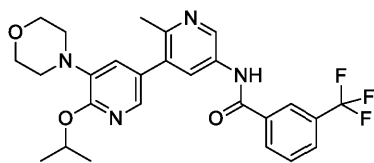
Пример 132 :



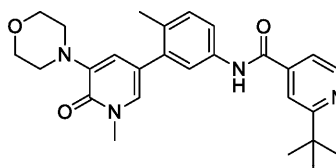
Пример 133 :



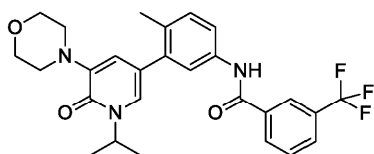
Пример 134 :



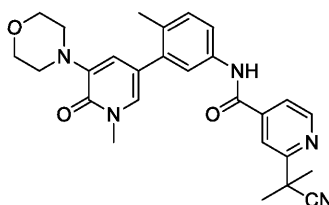
Пример 139 :



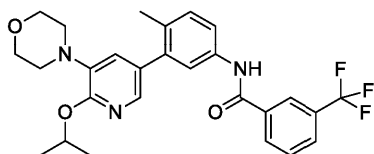
Пример 135 :



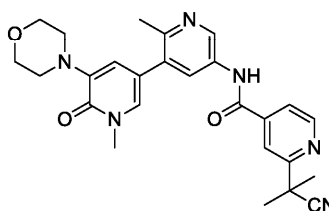
Пример 140 :



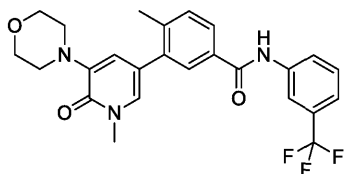
Пример 136 :



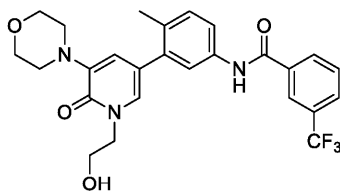
Пример 141 :



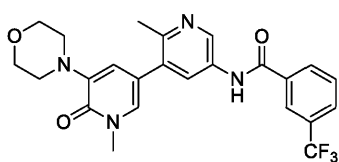
Пример 137 :



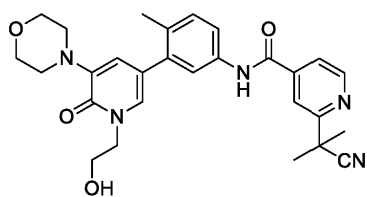
Пример 142 :



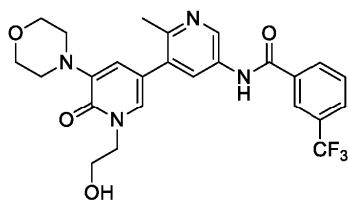
Пример 138 :



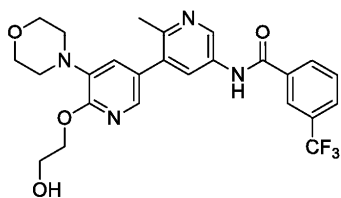
Пример 143 :



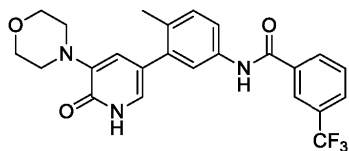
Пример 144 :



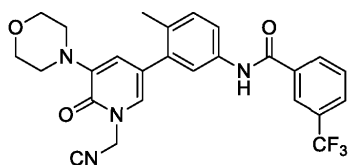
Пример 145 :



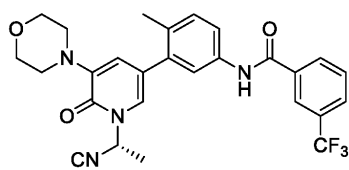
Пример 146 :



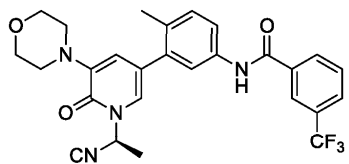
Пример 147 :



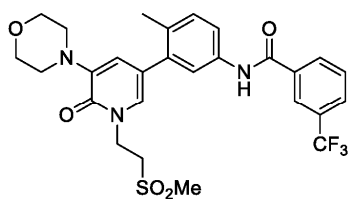
Пример 148 :



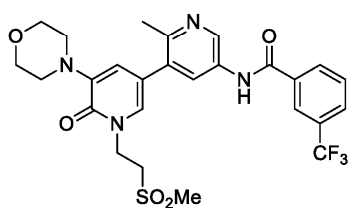
Пример 149 :



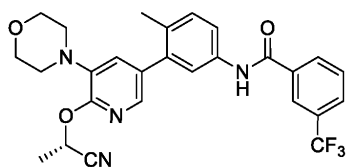
Пример 150 :



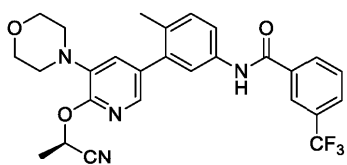
Пример 151 :



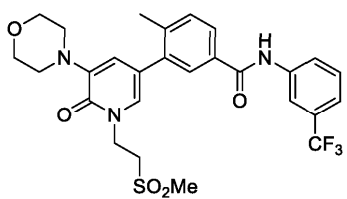
Пример 152 :



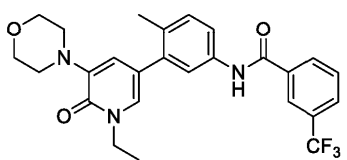
Пример 153 :



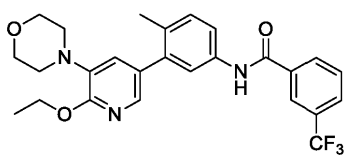
Пример 154 :



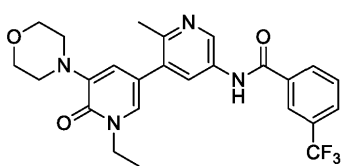
Пример 155 :



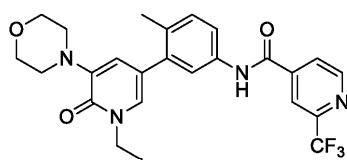
Пример 156 :



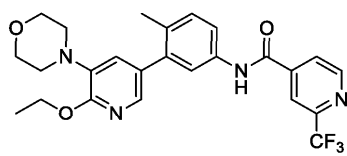
Пример 157 :



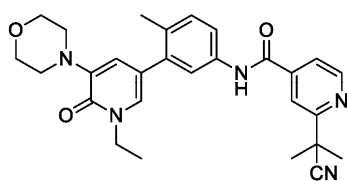
Пример 158 :



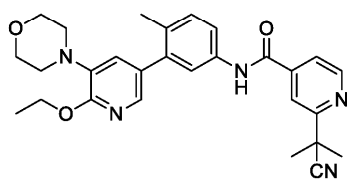
Пример 159 :



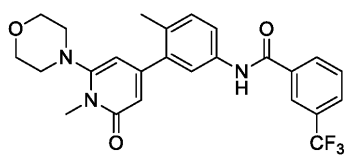
Пример 160 :



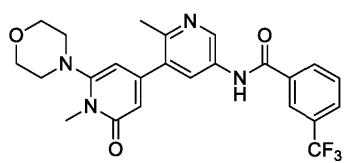
Пример 161 :



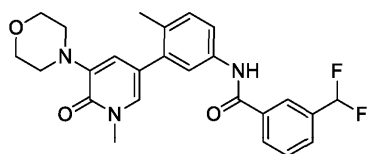
Пример 162 :



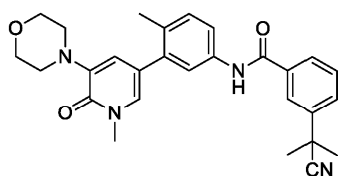
Пример 163 :



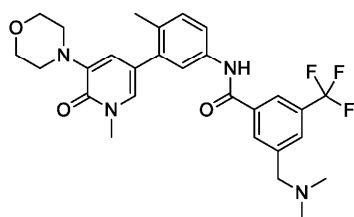
Пример 171 :



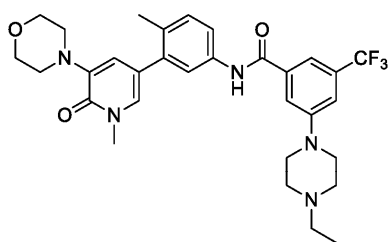
Пример 172 :



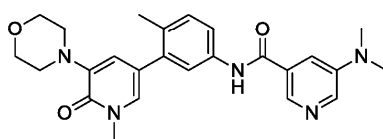
Пример 173 :



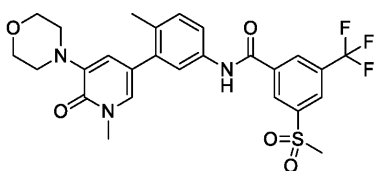
Пример 174 :



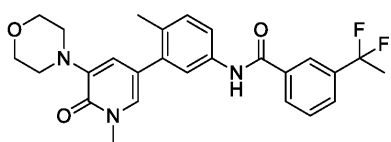
Пример 175 :



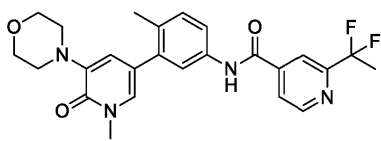
Пример 176 :



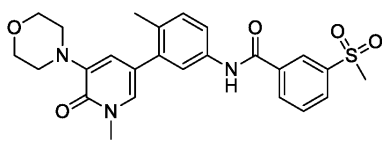
Пример 177 :



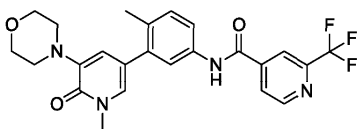
Пример 178 :



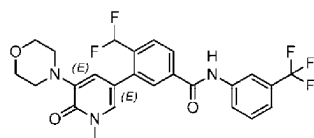
Пример 185 :



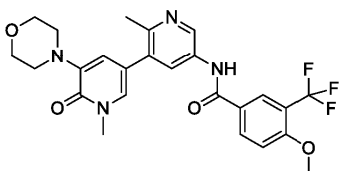
Пример 179 :



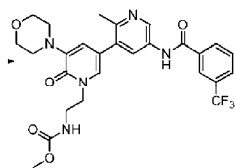
Пример 192 :



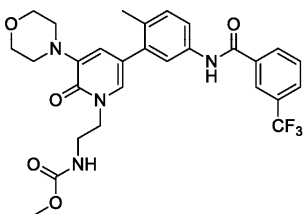
Пример 181 :



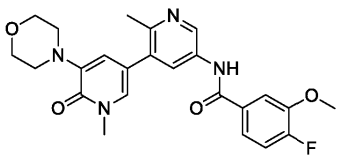
Пример 193 :



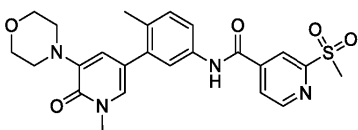
Пример 194 :



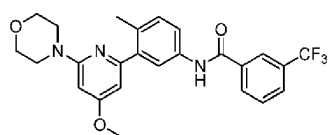
Пример 182 :



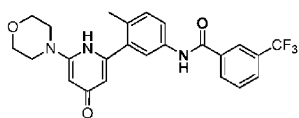
Пример 184 :



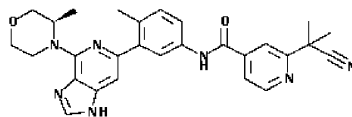
Пример 196 :



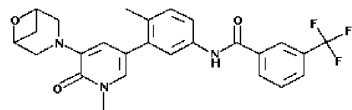
Пример 197 :



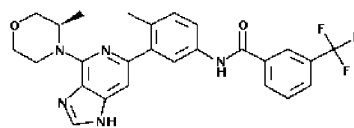
Пример 210 :



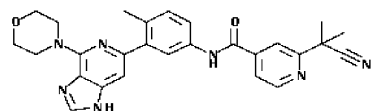
Пример 201 :



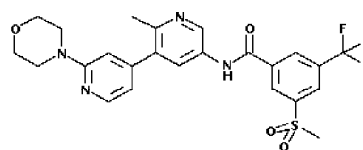
Пример 211 :



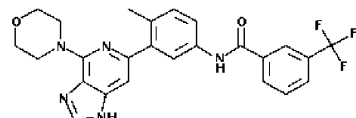
Пример 206 :



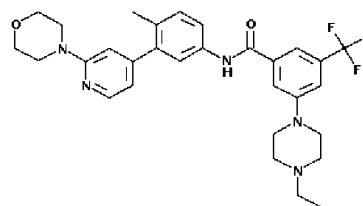
Пример 214 :



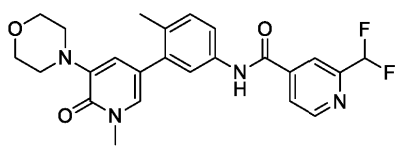
Пример 209 :



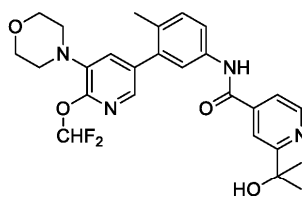
Пример 219 :



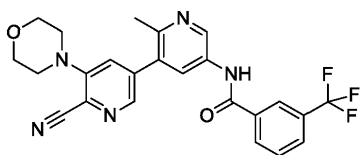
Пример 215 :



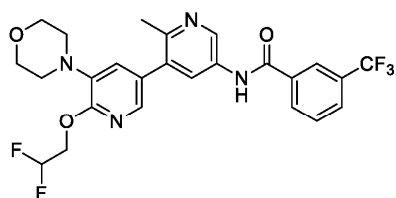
Пример 226 :



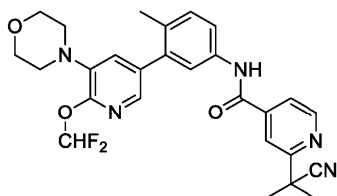
Пример 222 :



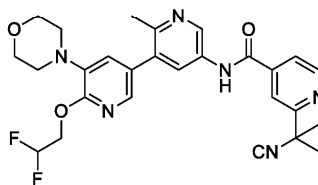
Пример 227 :



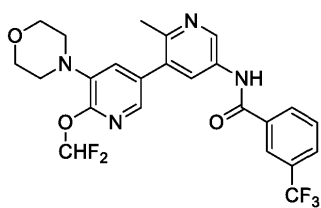
Пример 223 :



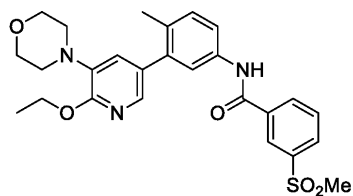
Пример 228 :



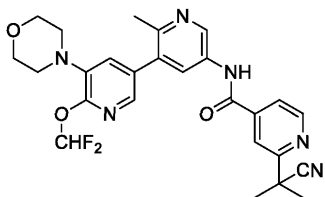
Пример 224 :



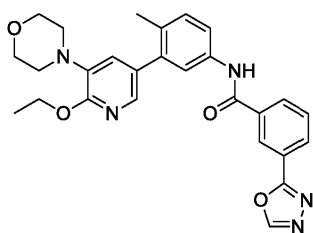
Пример 229 :



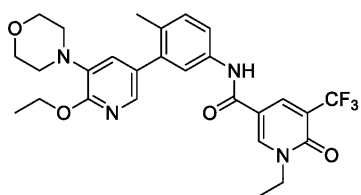
Пример 225 :



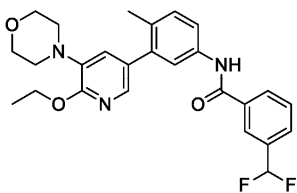
Пример 230 :



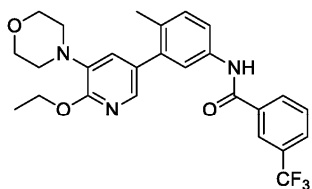
Пример 234 :



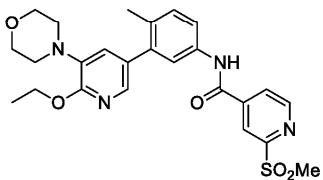
Пример 231 :



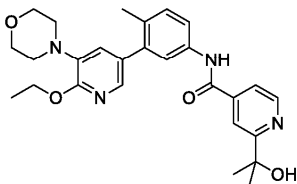
Пример 235 :



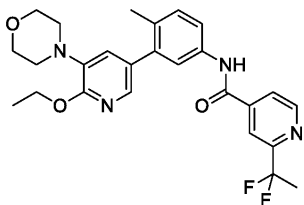
Пример 232 :



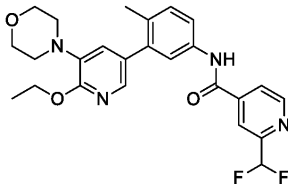
Пример 236 :



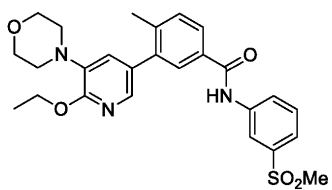
Пример 233 :



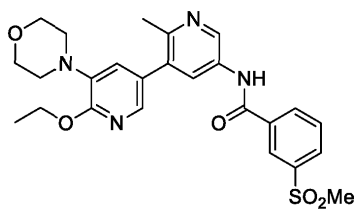
Пример 237 :



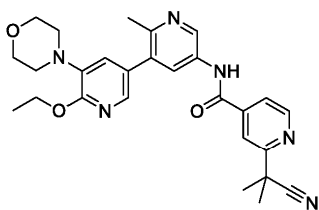
Пример 238 :



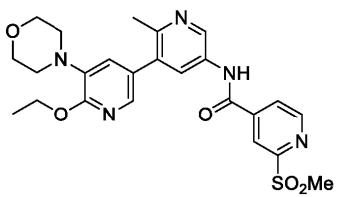
Пример 242 :



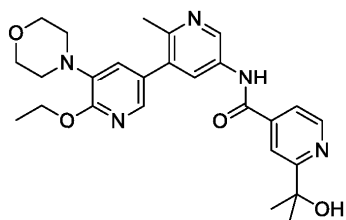
Пример 239 :



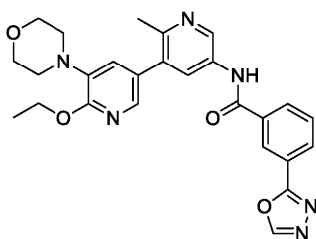
Пример 243 :



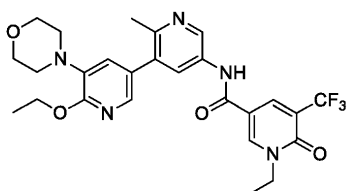
Пример 240 :



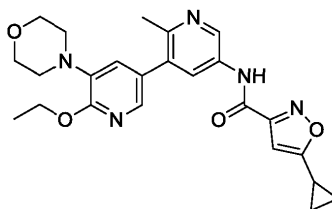
Пример 244 :



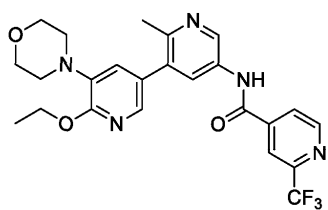
Пример 241 :



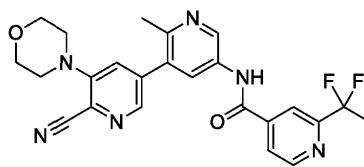
Пример 245 :



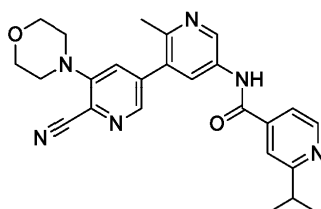
Пример 246 :



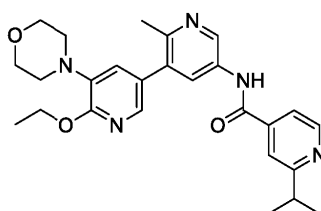
Пример 250 :



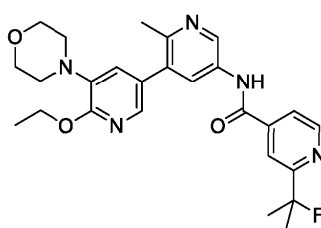
Пример 251 :



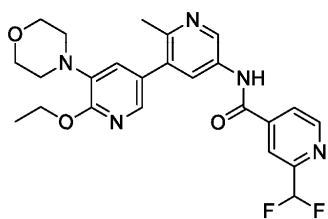
Пример 252 :



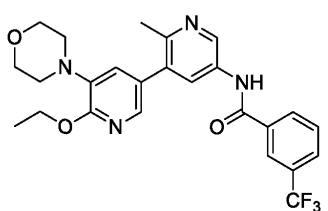
Пример 253 :



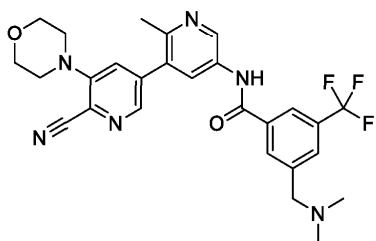
Пример 247 :



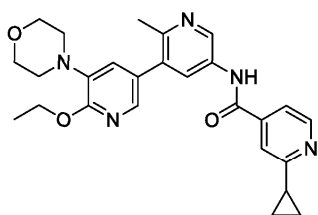
Пример 248 :



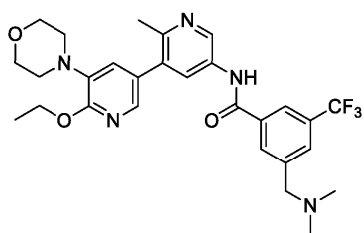
Пример 249 :



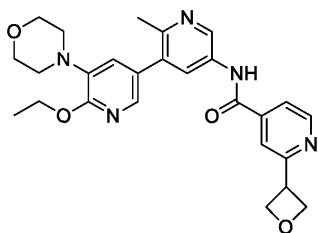
Пример 254 :



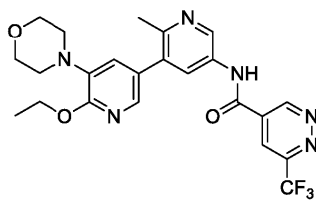
Пример 258 :



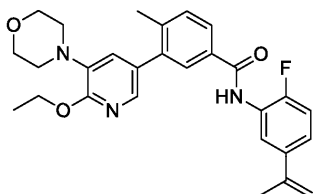
Пример 255 :



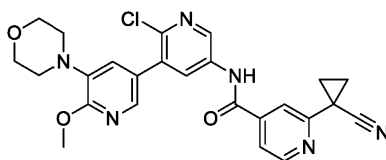
Пример 259 :



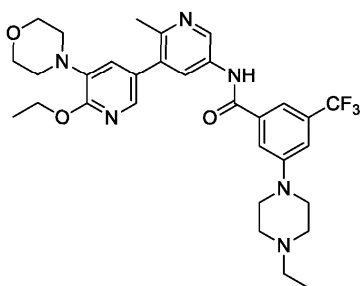
Пример 256 :



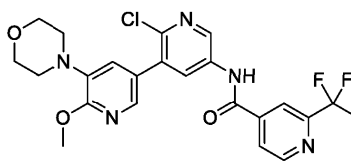
Пример 260 :



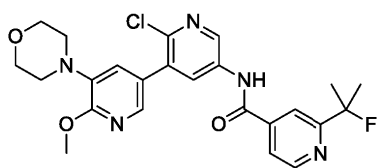
Пример 257 :



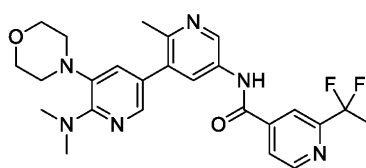
Пример 261 :



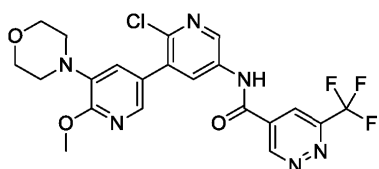
Пример 262 :



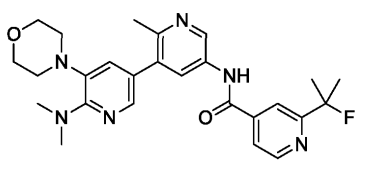
Пример 267 :



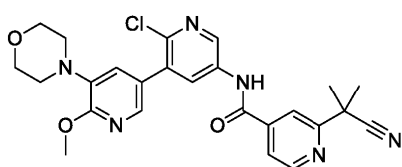
Пример 263 :



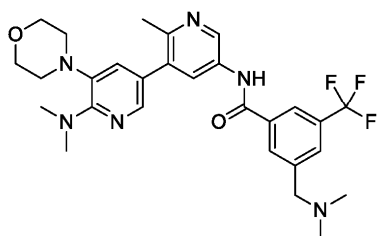
Пример 268 :



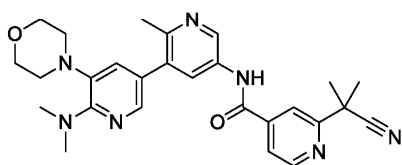
Пример 264 :



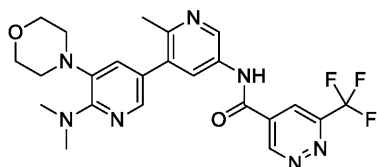
Пример 269 :



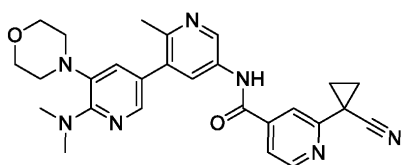
Пример 265 :



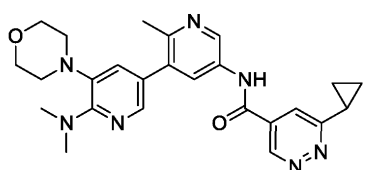
Пример 270 :



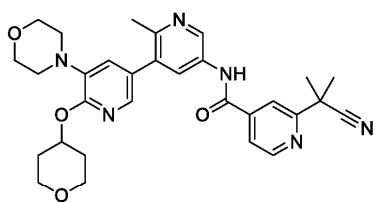
Пример 266 :



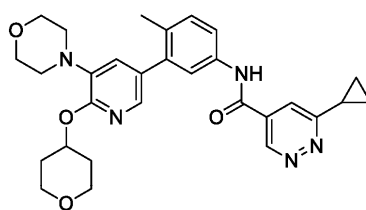
Пример 271 :



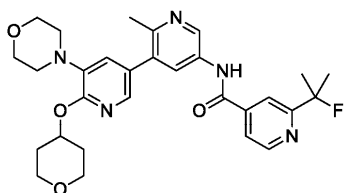
Пример 272 :



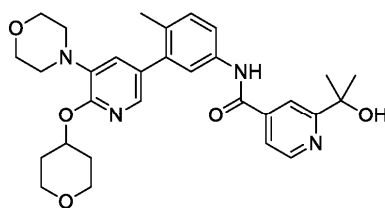
Пример 276 :



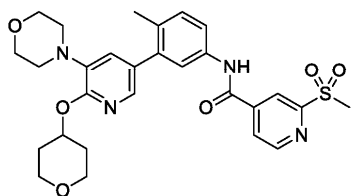
Пример 273 :



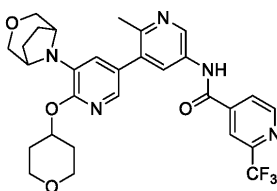
Пример 277 :



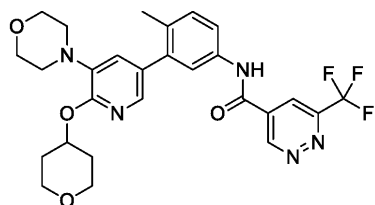
Пример 274 :



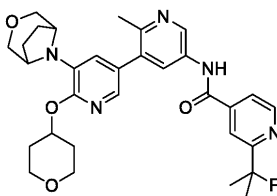
Пример 278 :



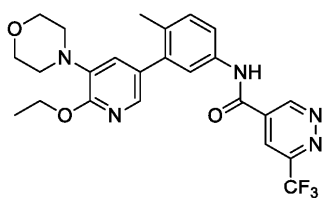
Пример 275 :



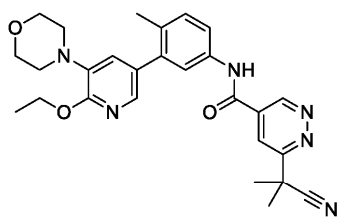
Пример 279 :



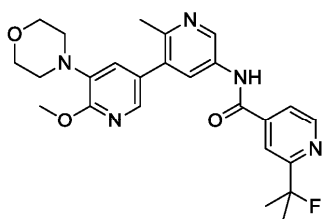
Пример 280 :



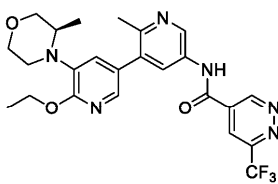
Пример 284 :



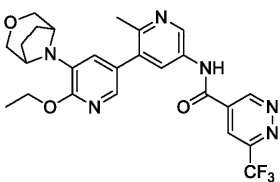
Пример 281 :



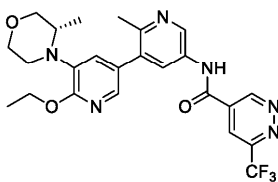
Пример 285 :



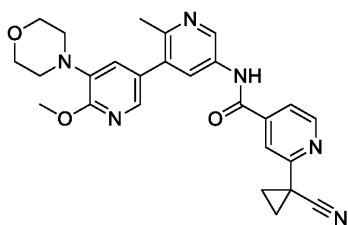
Пример 282 :



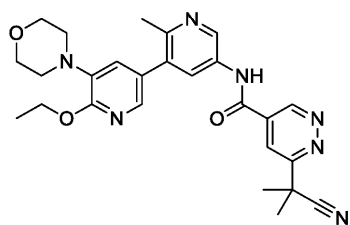
Пример 286 :



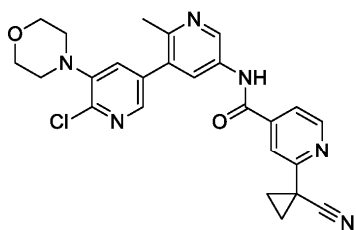
Пример 283 :



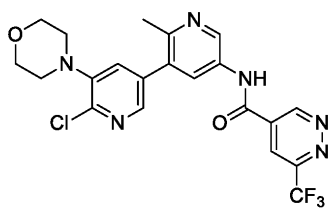
Пример 287 :



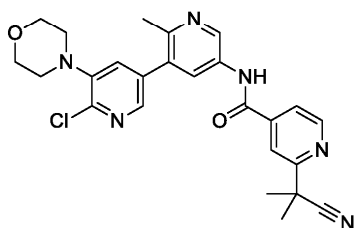
Пример 288 :



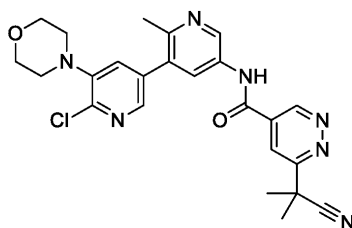
Пример 292 :



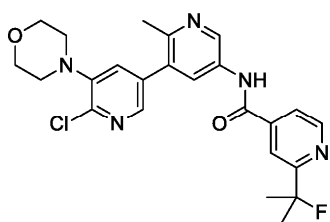
Пример 289 :



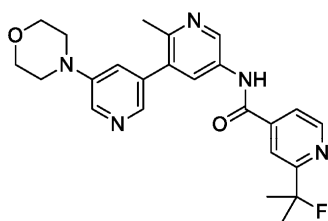
Пример 293 :



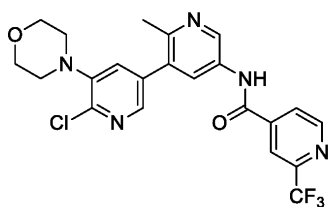
Пример 290 :



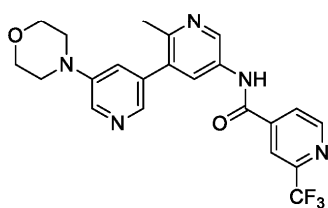
Пример 294 :



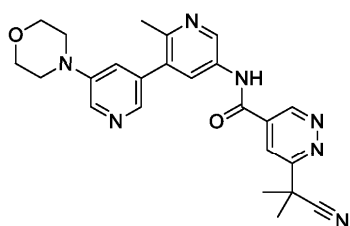
Пример 291 :



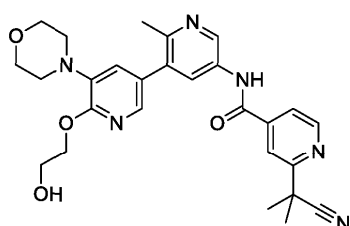
Пример 295 :



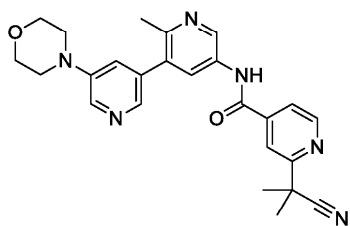
Пример 296 :



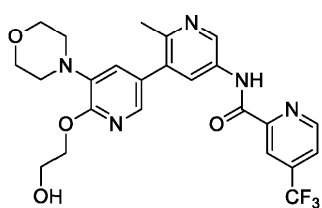
Пример 300 :



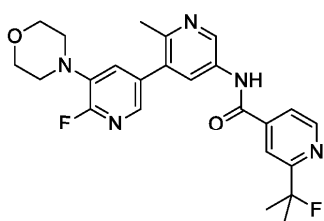
Пример 297 :



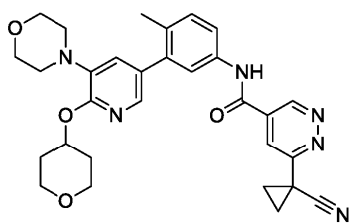
Пример 301 :



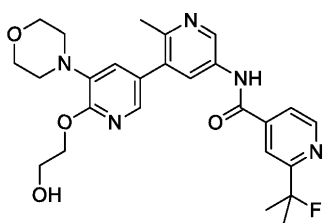
Пример 298 :



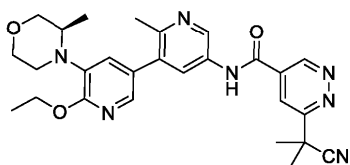
Пример 302 :



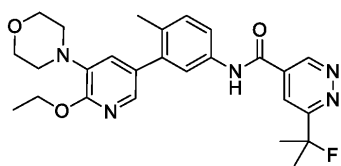
Пример 299 :



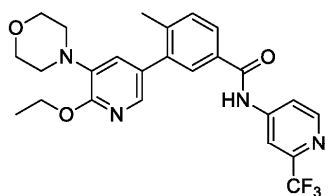
Пример 303 :



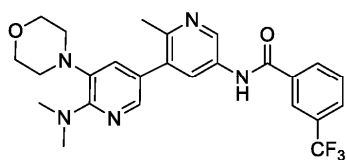
Пример 304 :



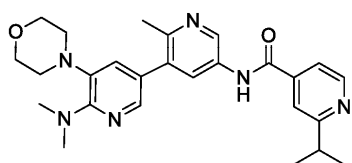
Пример 306 :



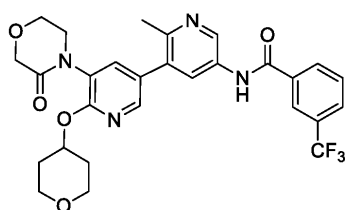
Пример 307 :



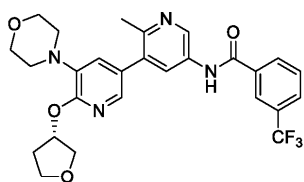
Пример 308 :



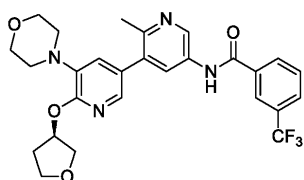
Пример 309 :



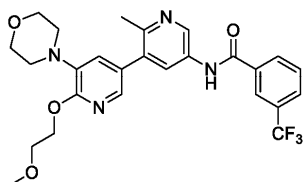
Пример 310 :



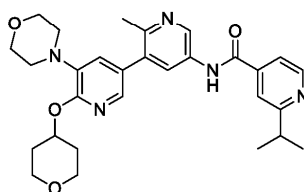
Пример 311 :



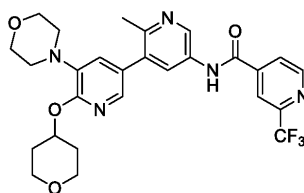
Пример 312 :



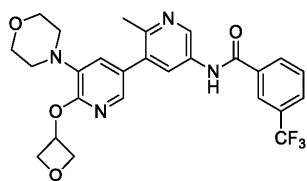
Пример 313 :



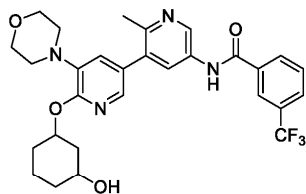
Пример 314 :



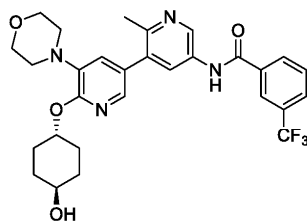
Пример 315 :



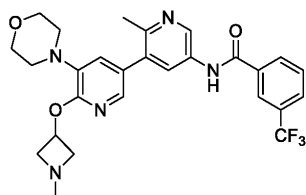
Пример 320 :



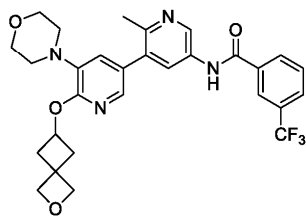
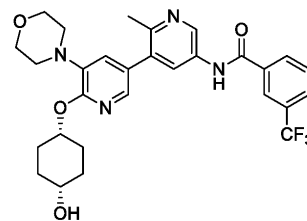
Пример 316 и Пример 317 :



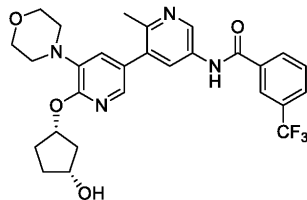
Пример 321 :



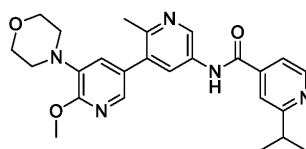
Пример 322 :



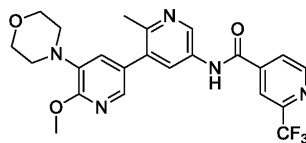
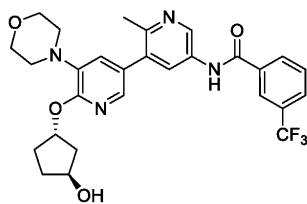
Пример 318 и Пример 319 :



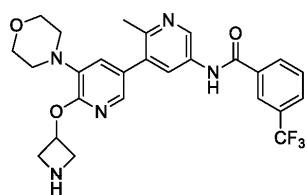
Пример 323 :



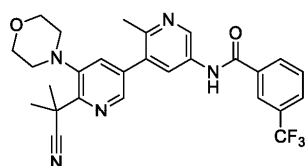
Пример 324 :



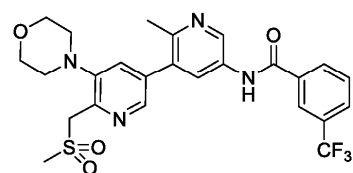
Пример 325 :



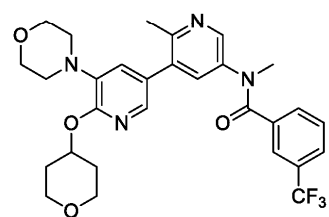
Пример 326 :



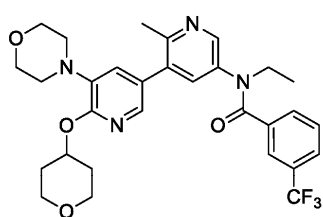
Пример 327 :



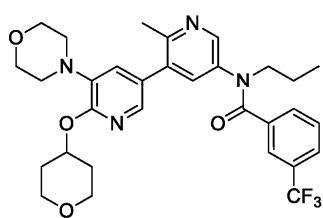
Пример 328 :



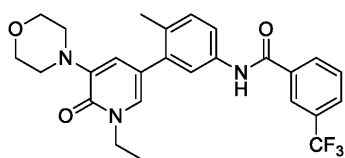
Пример 329 :



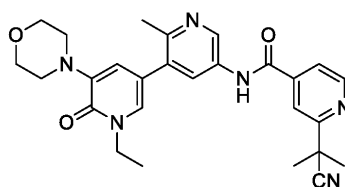
Пример 330 :



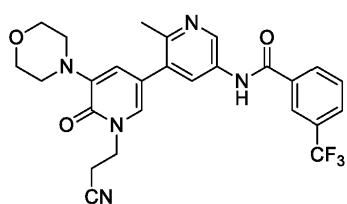
Пример 331 :



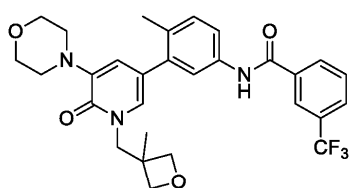
Пример 332 :



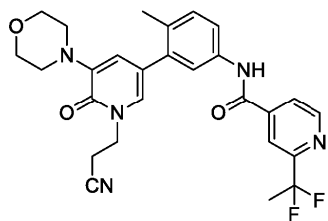
Пример 333 :



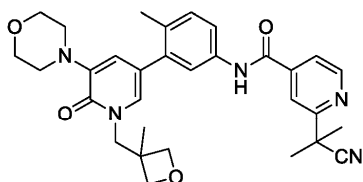
Пример 337 :



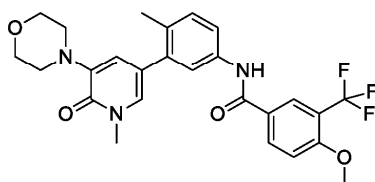
Пример 334 :



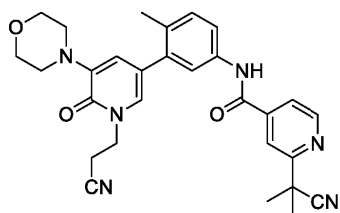
Пример 338 :



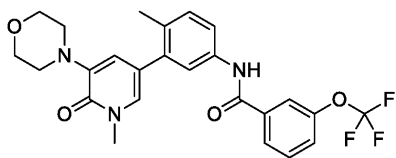
Пример 339 :



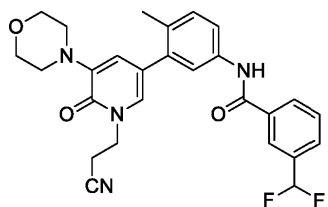
Пример 335 :



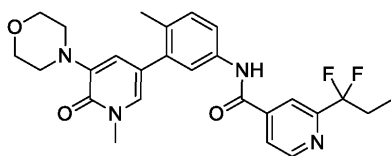
Пример 340 :



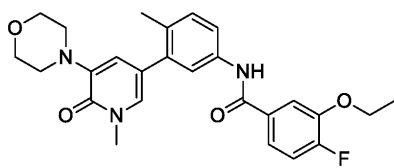
Пример 336 :



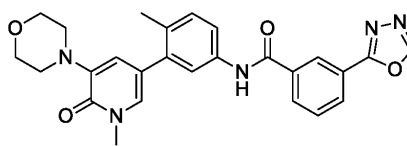
Пример 341 :



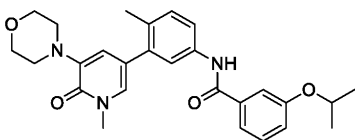
Пример 344 :



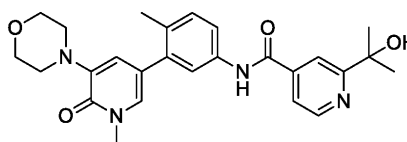
Пример 349 :



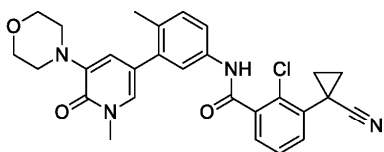
Пример 345 :



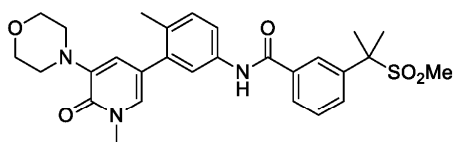
Пример 350 :



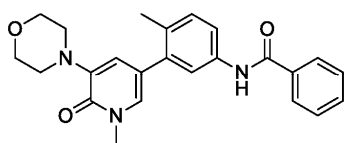
Пример 346 :



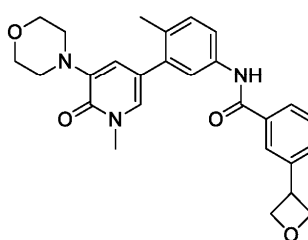
Пример 351 :



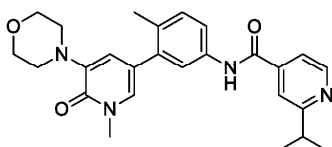
Пример 347 :



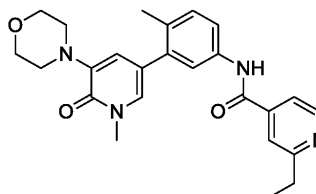
Пример 352 :



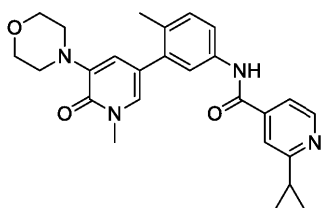
Пример 348 :



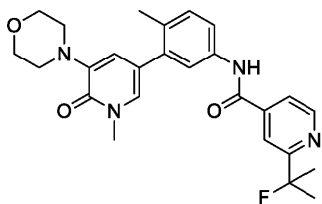
Пример 353 :



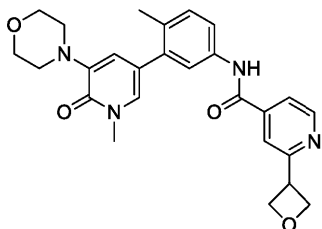
Пример 354 :



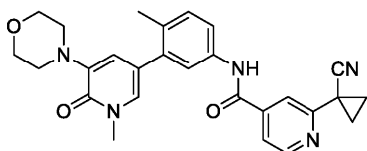
Пример 355 :



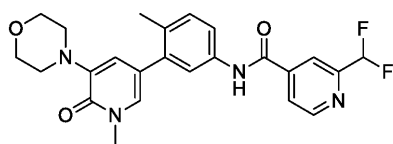
Пример 356 :



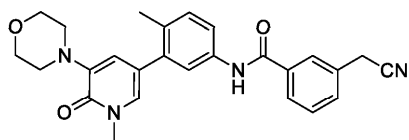
Пример 357 :



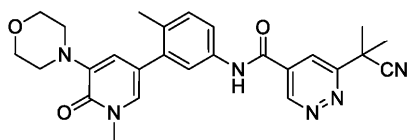
Пример 358 :



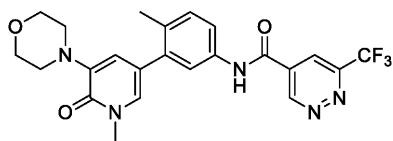
Пример 359 :



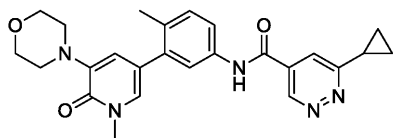
Пример 360 :



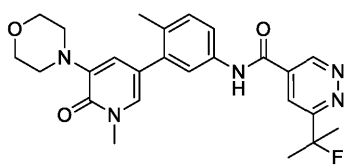
Пример 361 :



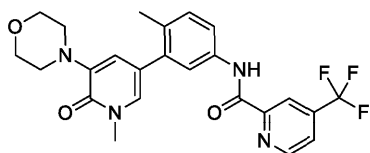
Пример 362 :



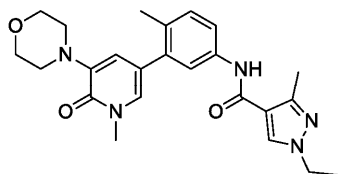
Пример 363 :



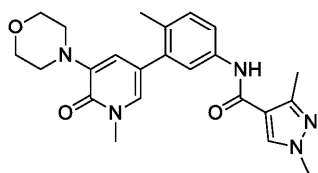
Пример 364 :



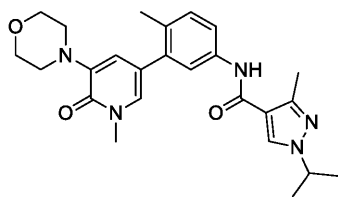
Пример 365 :



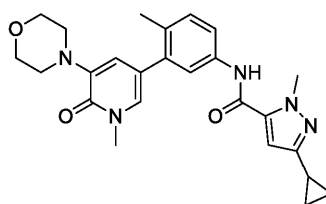
Пример 366 :



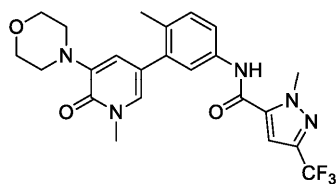
Пример 367 :



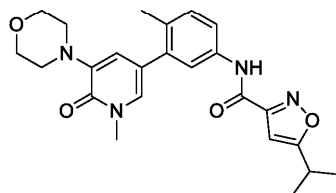
Пример 368 :



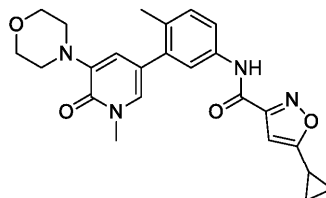
Пример 369 :



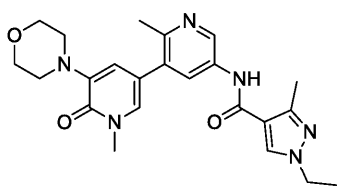
Пример 371 :



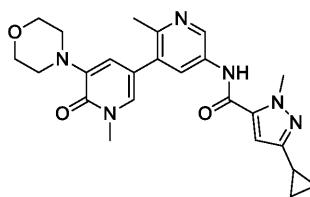
Пример 372 :



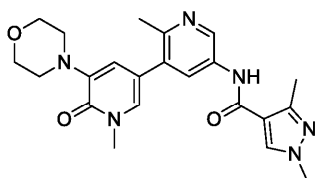
Пример 373 :



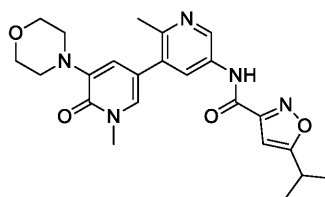
Пример 377 :



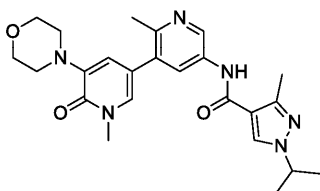
Пример 374 :



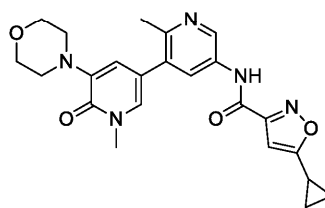
Пример 379 :



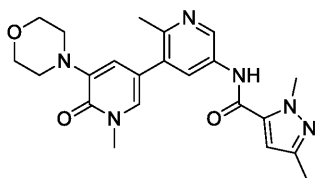
Пример 375 :



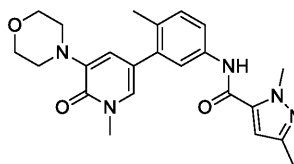
Пример 380 :



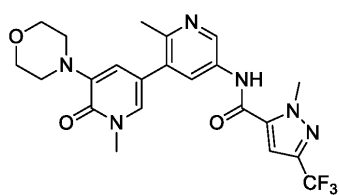
Пример 376 :



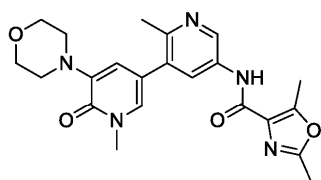
Пример 381 :



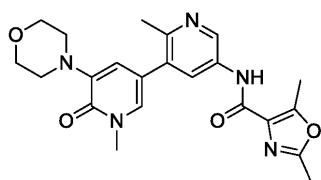
Пример 382 :



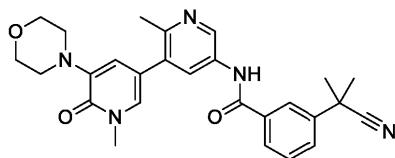
Пример 383 :



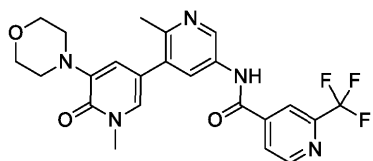
Пример 384 :



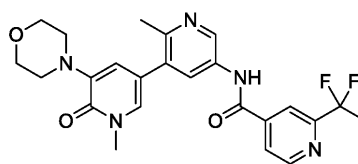
Пример 389 :



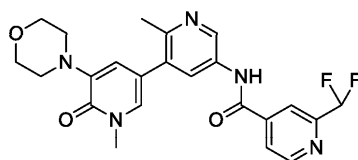
Пример 390 :



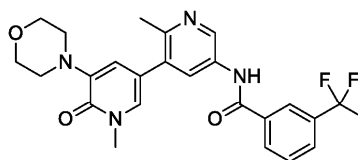
Пример 391 :



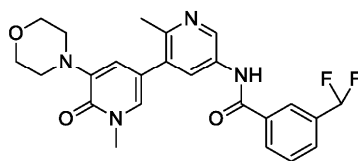
Пример 392 :



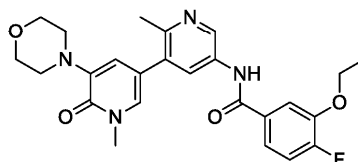
Пример 393 :



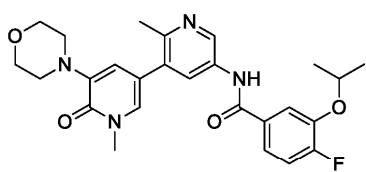
Пример 394 :



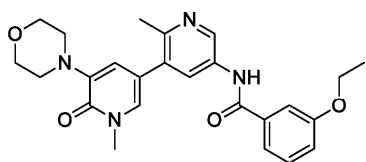
Пример 395 :



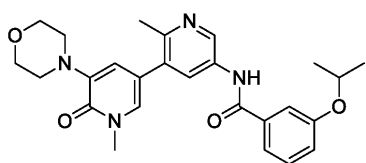
Пример 396 :



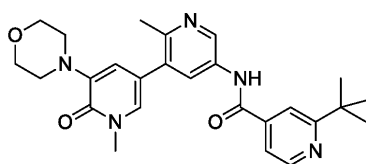
Пример 397 :



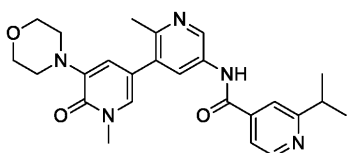
Пример 398 :



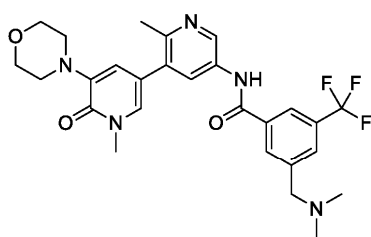
Пример 399 :



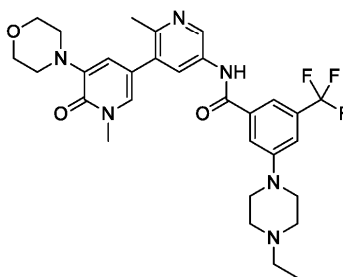
Пример 400 :



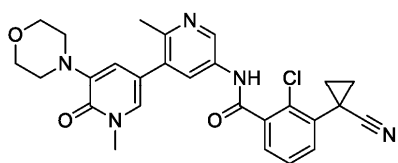
Пример 401 :



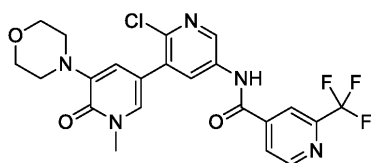
Пример 402 :



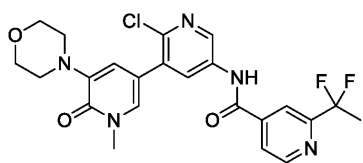
Пример 403 :



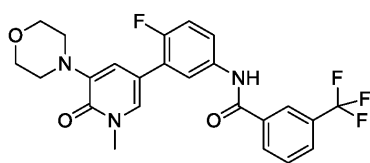
Пример 404 :



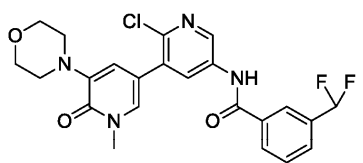
Пример 405 :



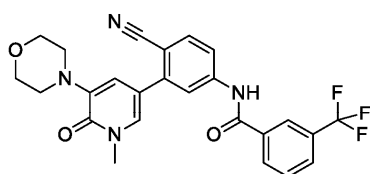
Пример 410 :



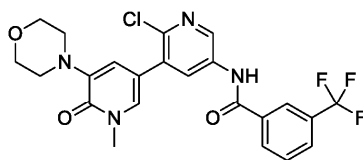
Пример 406 :



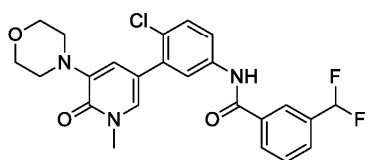
Пример 411 :



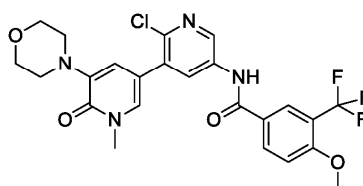
Пример 407 :



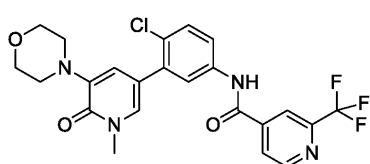
Пример 412 :



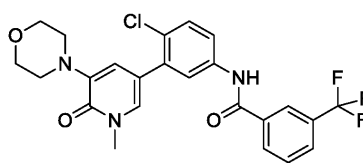
Пример 408 :



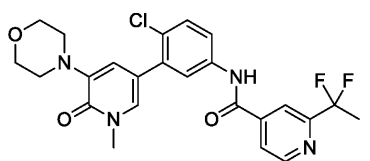
Пример 413 :



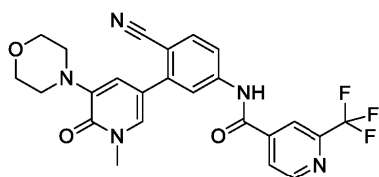
Пример 409 :



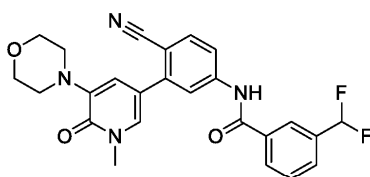
Пример 414 :



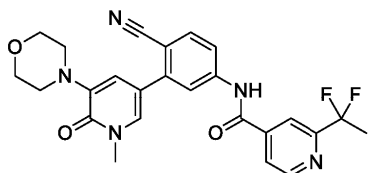
Пример 415 :



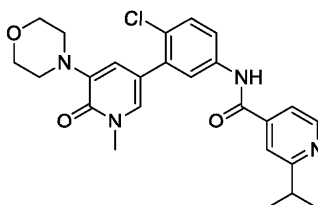
Пример 420 :



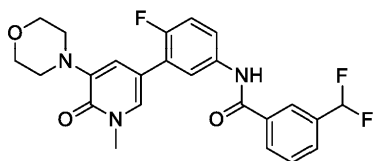
Пример 416 :



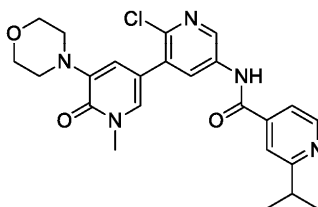
Пример 421 :



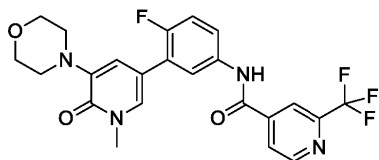
Пример 417 :



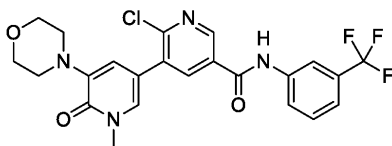
Пример 422 :



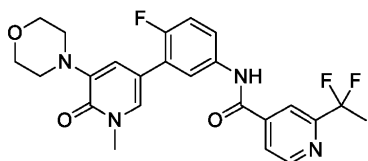
Пример 418 :



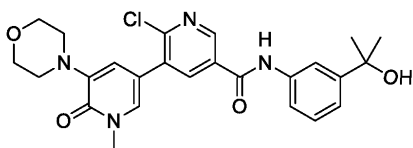
Пример 423 :



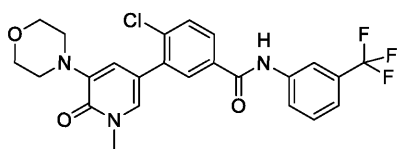
Пример 419 :



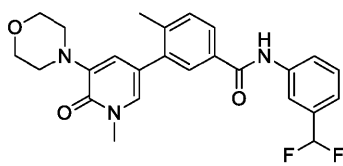
Пример 424 :



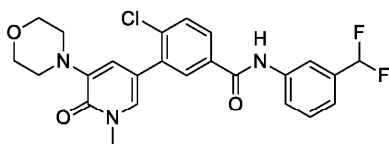
Пример 425 :



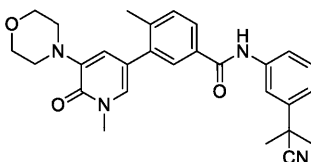
Пример 430 :



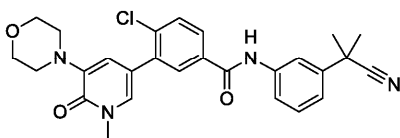
Пример 426 :



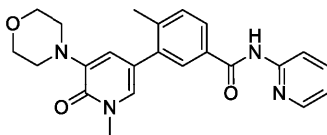
Пример 431 :



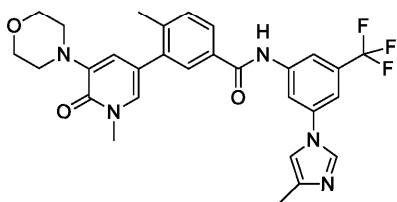
Пример 427 :



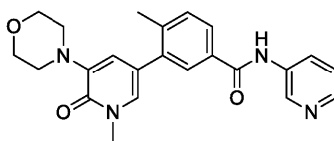
Пример 432 :



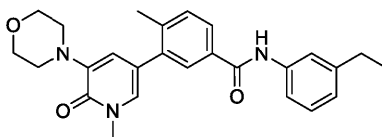
Пример 428 :



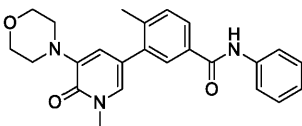
Пример 433 :



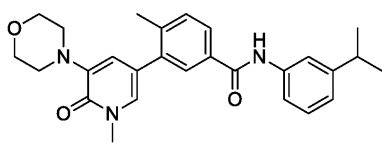
Пример 435 :



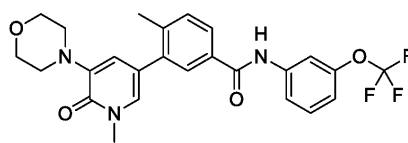
Пример 429 :



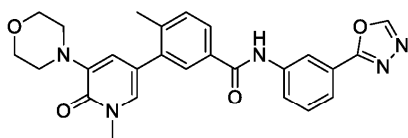
Пример 436 :



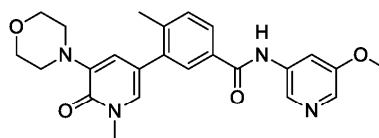
Пример 441 :



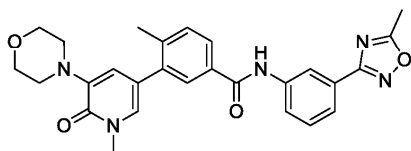
Пример 437 :



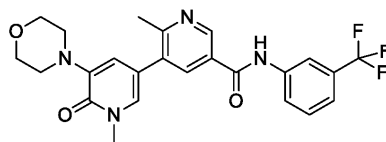
Пример 442 :



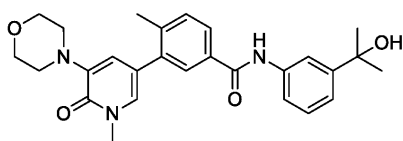
Пример 438 :



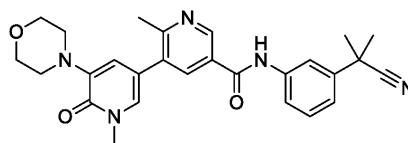
Пример 443 :



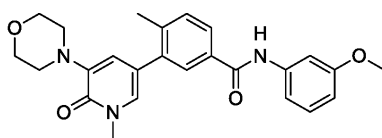
Пример 439 :



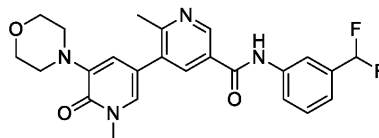
Пример 444 :



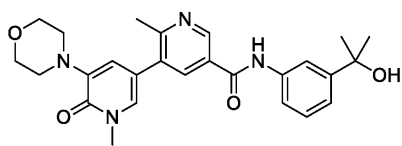
Пример 440 :



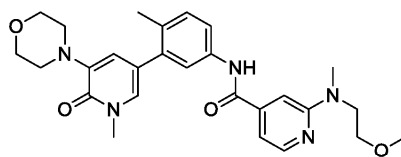
Пример 445 :



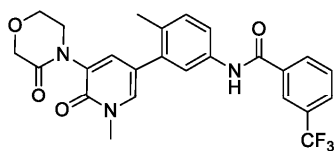
Пример 446 :



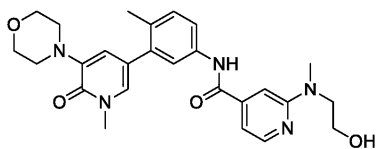
Пример 455 :



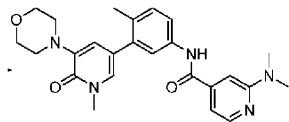
Пример 451 :



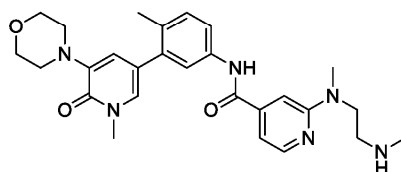
Пример 456 :



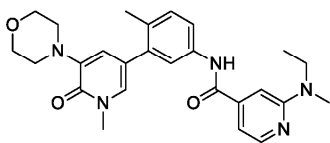
Пример 452 :



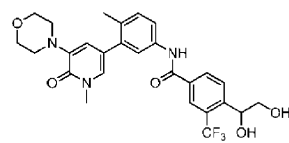
Пример 457 :



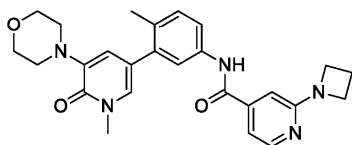
Пример 453 :



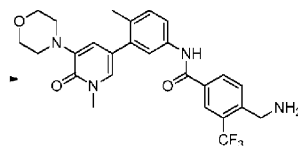
Пример 460 :



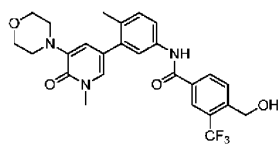
Пример 454 :



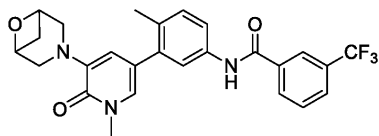
Пример 461 :



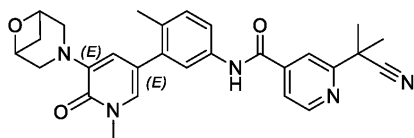
Пример 462 :



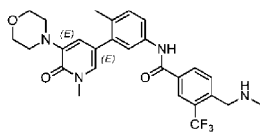
Пример 464 :



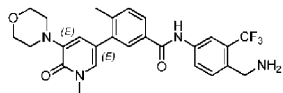
Пример 465 :



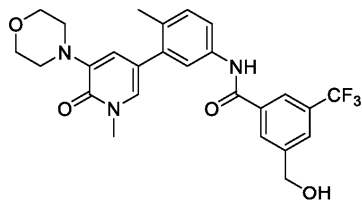
Пример 466 :



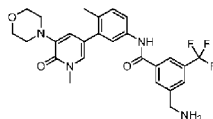
Пример 467 :



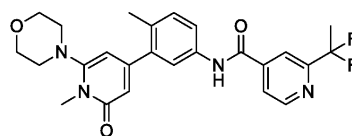
Пример 469 :



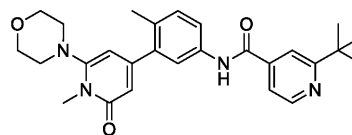
Пример 470 :



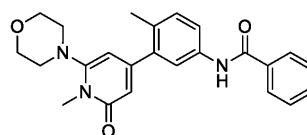
Пример 471 :



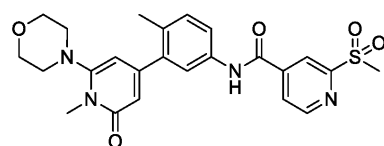
Пример 472 :



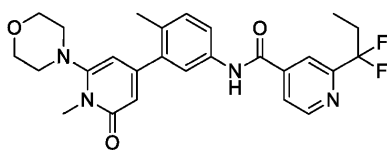
Пример 473 :



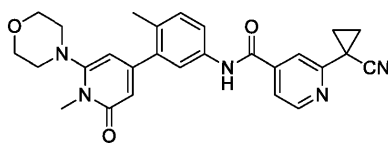
Пример 474 :



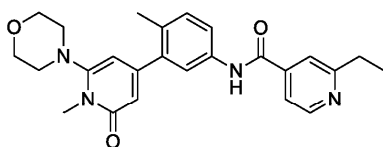
Пример 475 :



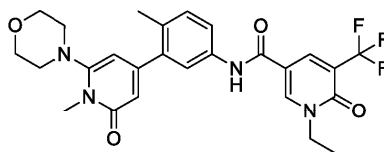
Пример 480 :



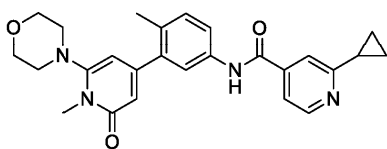
Пример 476 :



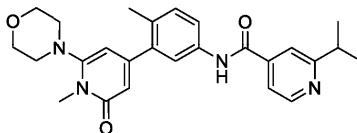
Пример 481 :



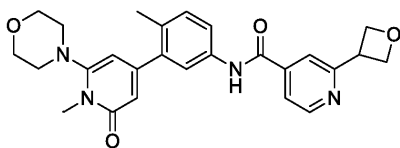
Пример 477 :



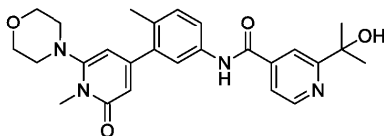
Пример 482 :



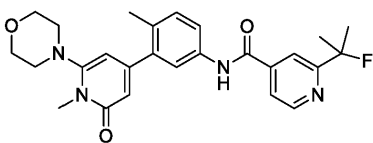
Пример 478 :



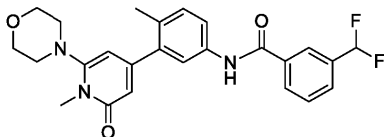
Пример 483 :



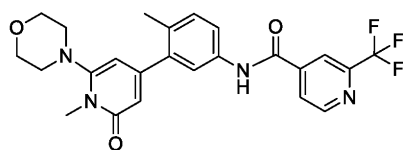
Пример 479 :



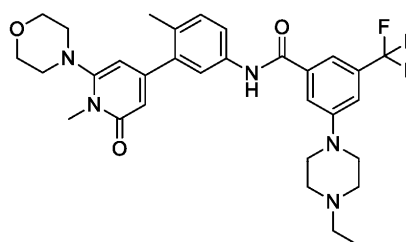
Пример 484 :



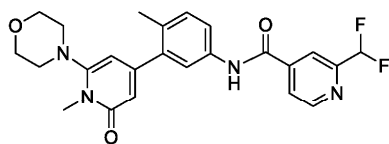
Пример 485 :



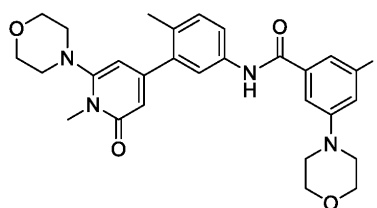
Пример 490 :



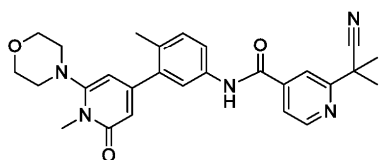
Пример 486 :



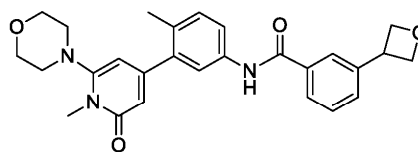
Пример 491 :



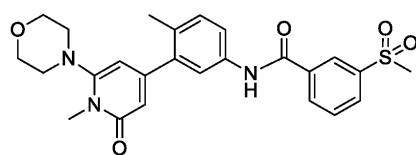
Пример 487 :



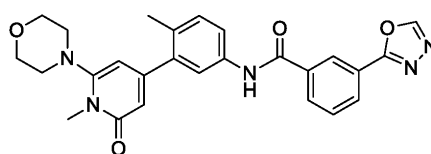
Пример 492 :



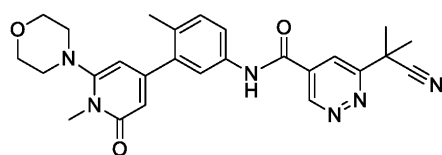
Пример 488 :



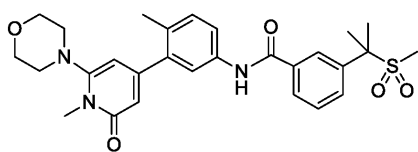
Пример 493 :



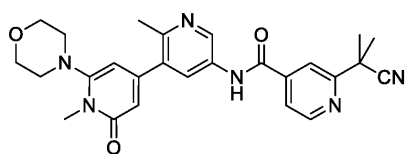
Пример 489 :



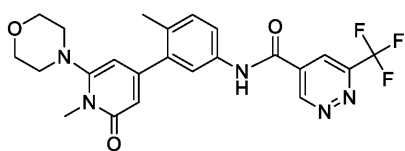
Пример 494 :



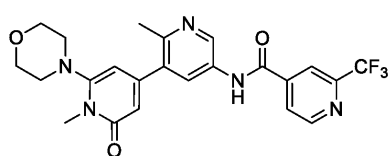
Пример 499 :



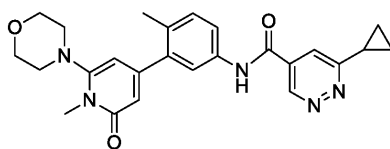
Пример 495 :



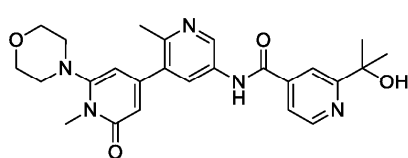
Пример 500 :



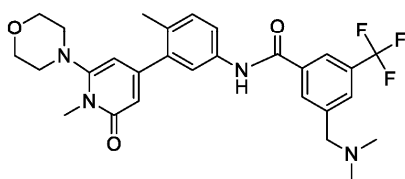
Пример 496 :



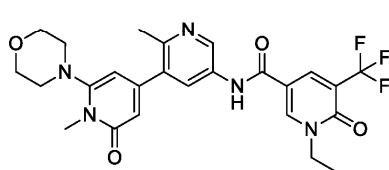
Пример 501 :



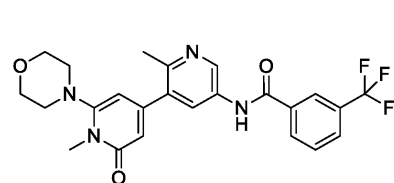
Пример 497 :



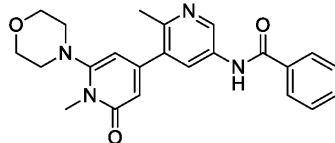
Пример 502 :



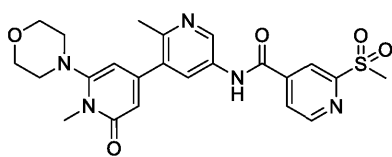
Пример 498 :



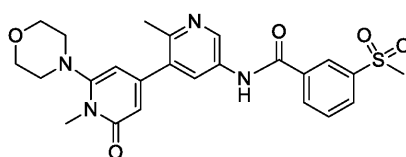
Пример 503 :



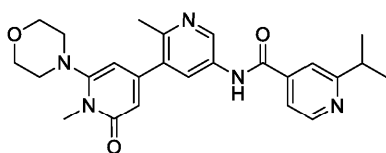
Пример 504 :



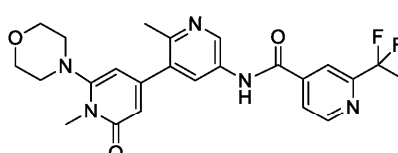
Пример 509 :



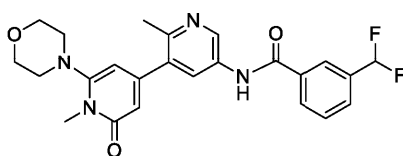
Пример 505 :



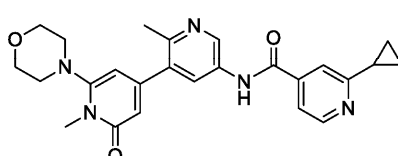
Пример 510 :



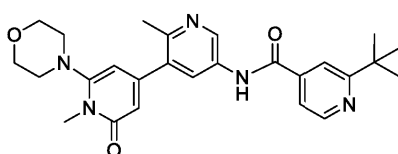
Пример 506 :



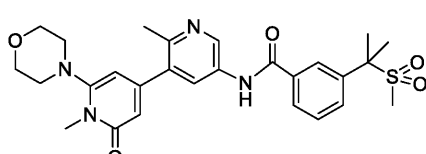
Пример 511 :



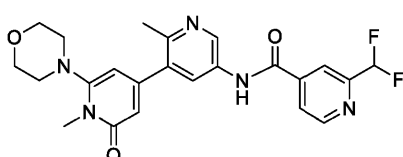
Пример 507 :



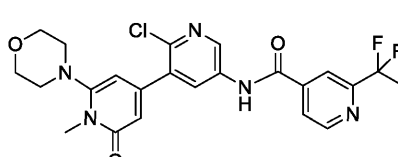
Пример 512 :



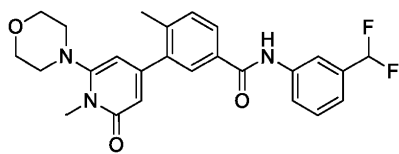
Пример 508 :



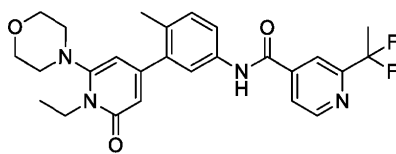
Пример 513 :



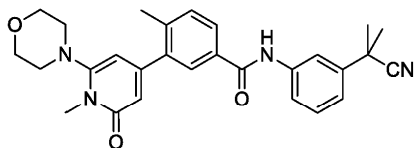
Пример 514 :



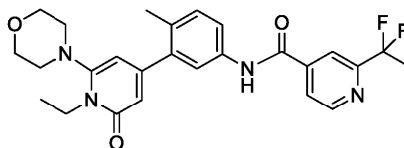
Пример 519 :



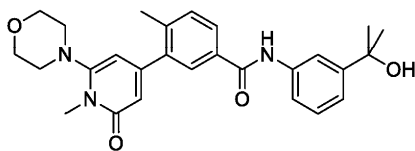
Пример 515 :



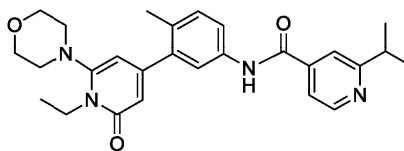
Пример 520 :



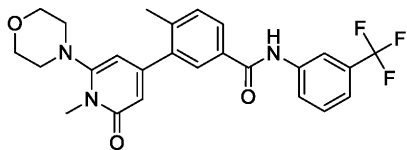
Пример 516 :



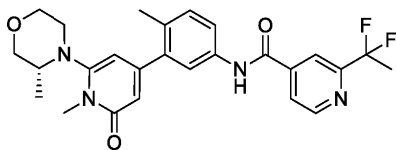
Пример 522 :



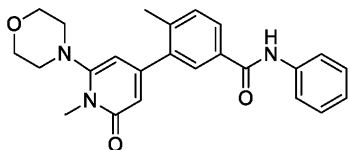
Пример 517 :



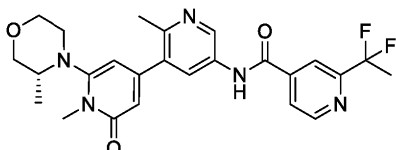
Пример 523 :



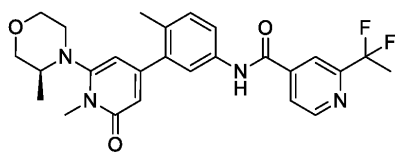
Пример 518 :



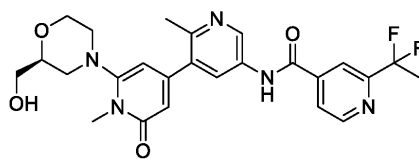
Пример 524 :



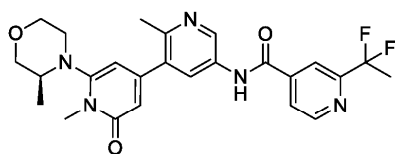
Пример 525 :



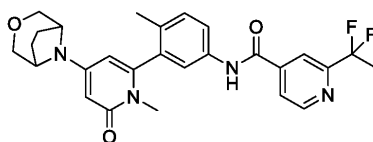
Пример 530 :



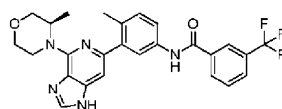
Пример 526 :



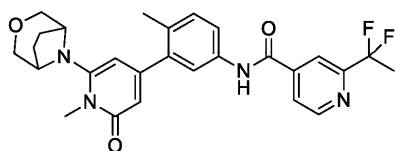
Пример 691



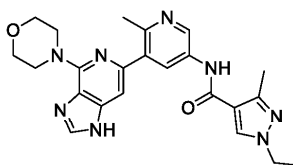
Пример 811 :



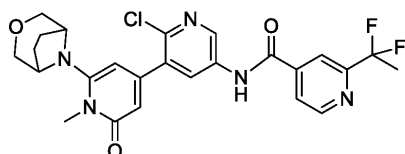
Пример 527 :



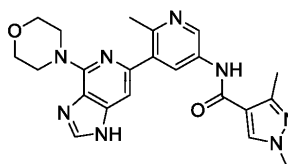
Пример 814 :



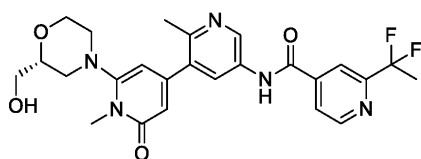
Пример 528 :



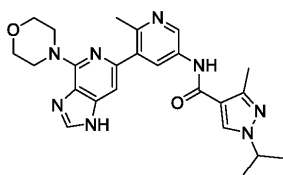
Пример 815 :



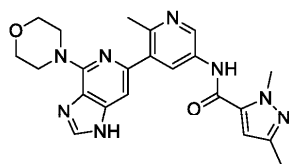
Пример 529 :



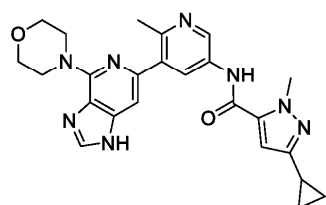
Пример 816 :



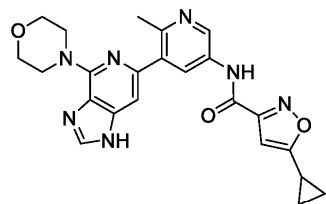
Пример 817 :



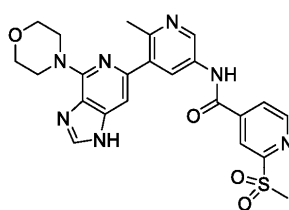
Пример 818 :



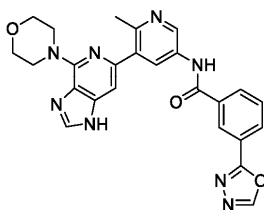
Пример 820 :



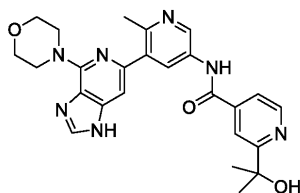
Пример 821 :



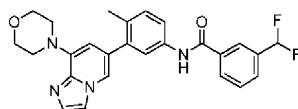
Пример 822 :



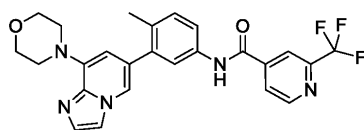
Пример 823 :



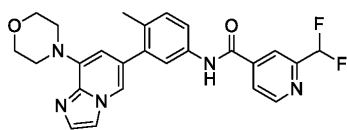
Пример 848 :



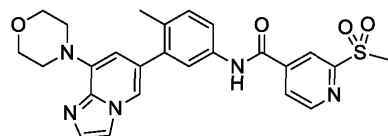
Пример 849 :



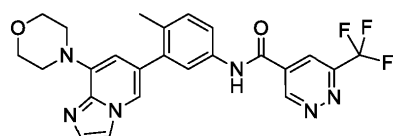
Пример 850 :



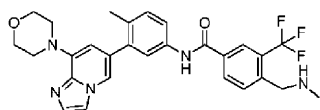
Пример 851 :



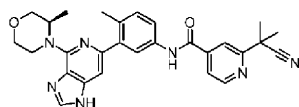
Пример 852 :



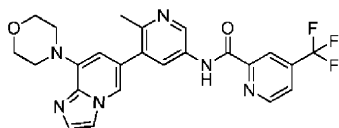
Пример 853 :



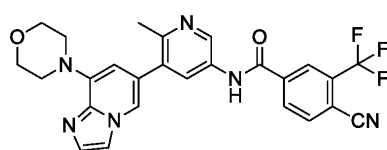
Пример 858 :



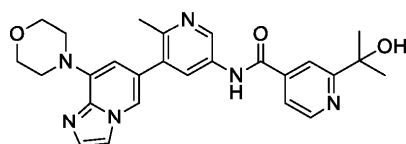
Пример 876 :



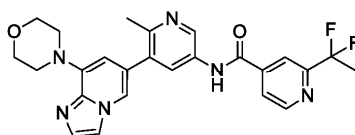
Пример 877 :



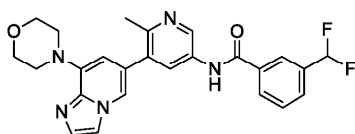
Пример 878 :



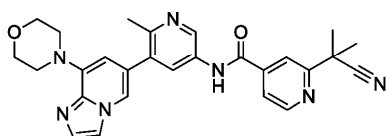
Пример 879 :



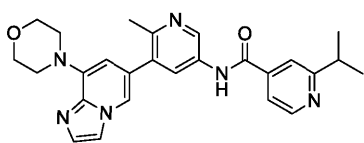
Пример 880 :



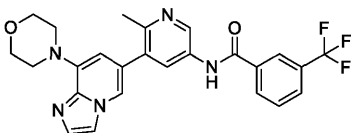
Пример 881 :



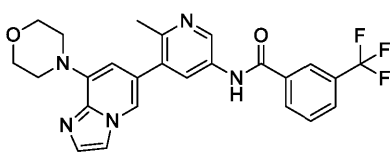
Пример 882 :



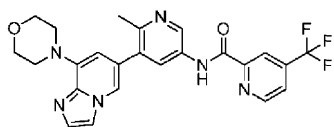
Пример 883 :



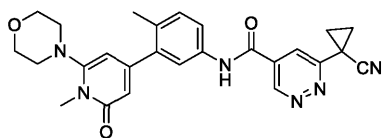
Пример 884 :



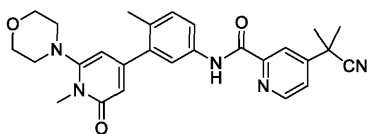
Пример 885 :



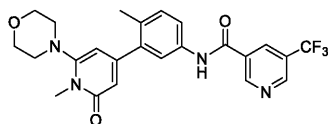
Пример 899 :



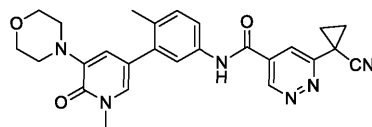
Пример 900 :



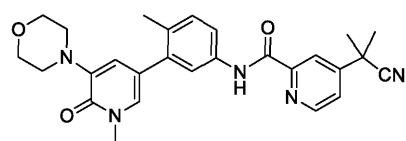
Пример 901 :



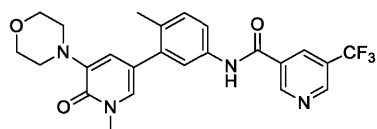
Пример 902 :



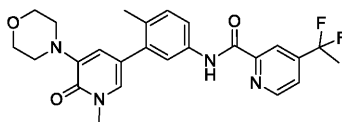
Пример 903 :



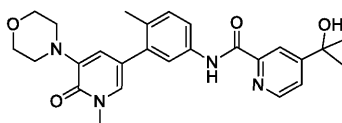
Пример 904 :



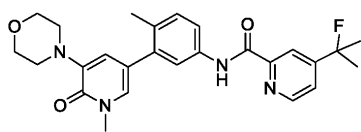
Пример 905 :



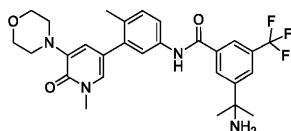
Пример 906 :



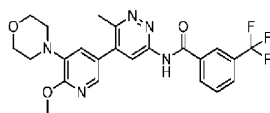
Пример 907 :



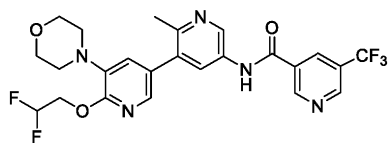
Пример 908 :



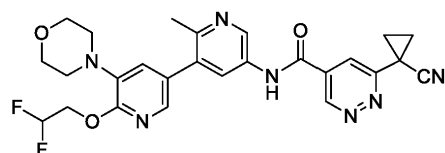
Пример 934 :



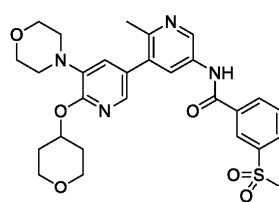
Пример 935 :



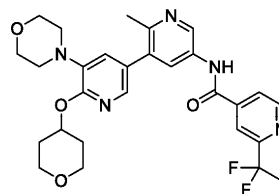
Пример 936 :



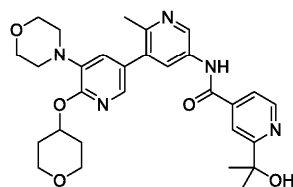
Пример 937 :



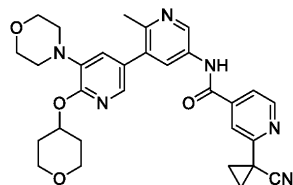
Пример 938 :



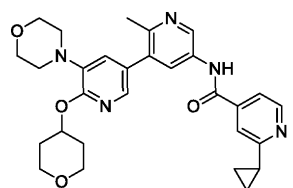
Пример 939 :



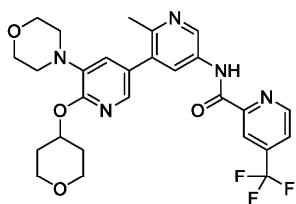
Пример 940 :



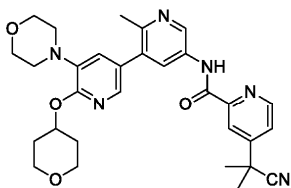
Пример 941 :



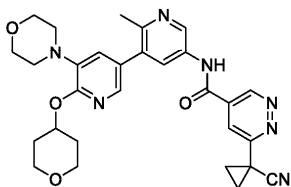
Пример 942 :



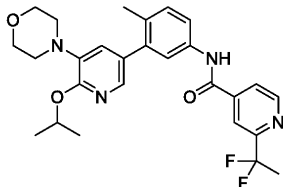
Пример 943 :



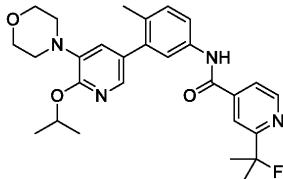
Пример 944 :



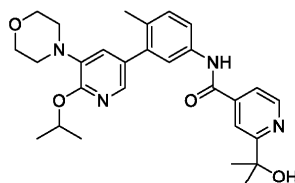
Пример 945 :



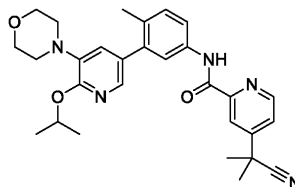
Пример 946 :



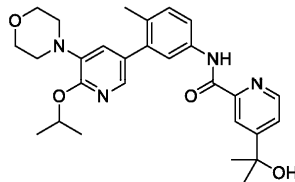
Пример 947 :



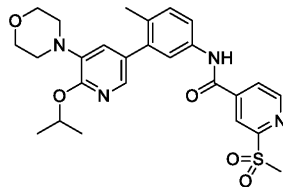
Пример 948 :



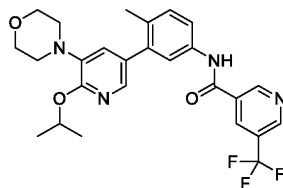
Пример 949 :



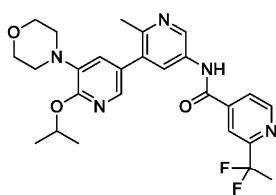
Пример 950 :



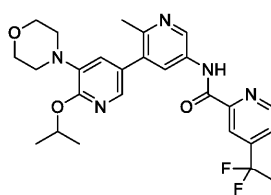
Пример 951 :



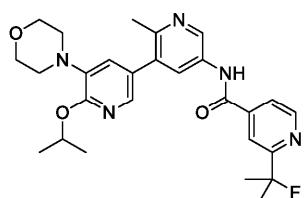
Пример 952 :



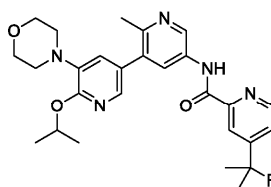
Пример 956 :



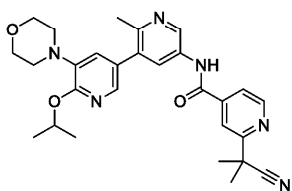
Пример 953 :



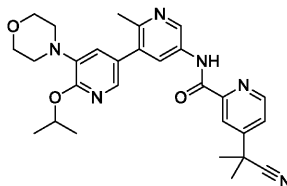
Пример 957 :



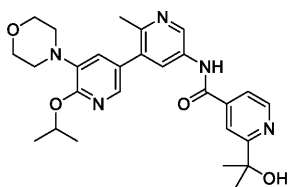
Пример 954 :



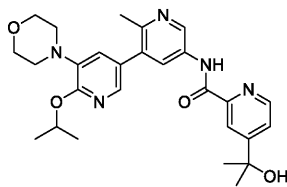
Пример 958 :



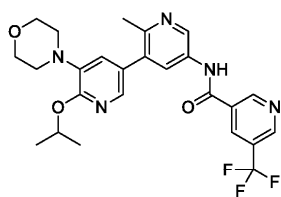
Пример 955 :



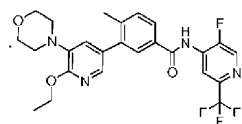
Пример 959 :



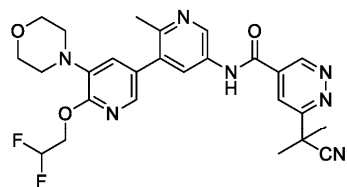
Пример 960 :



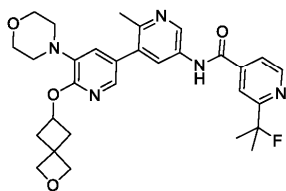
Пример 961 :



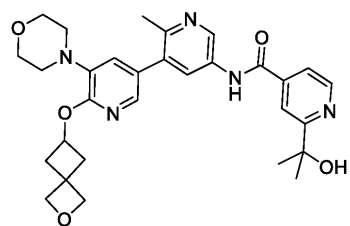
Пример 962 :



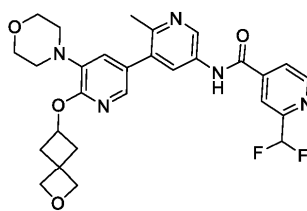
Пример 963 :



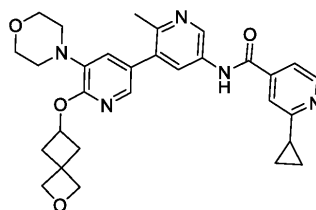
Пример 964 :



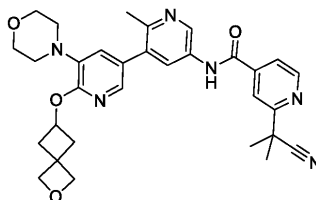
Пример 965 :



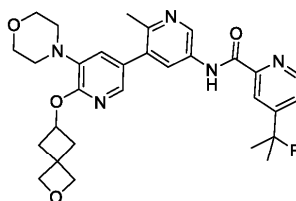
Пример 966 :



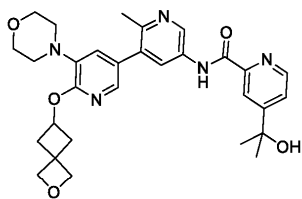
Пример 967 :



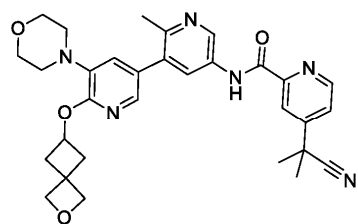
Пример 968 :



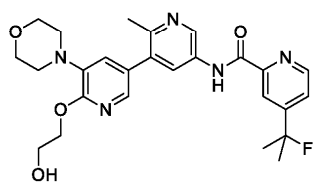
Пример 969 :



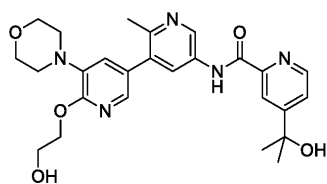
Пример 970 :



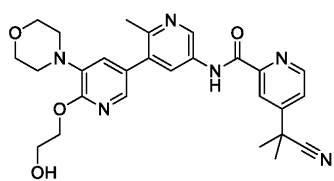
Пример 971 :



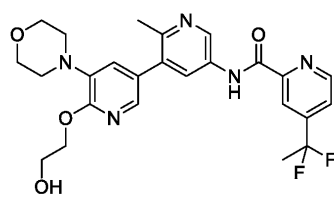
Пример 972 :



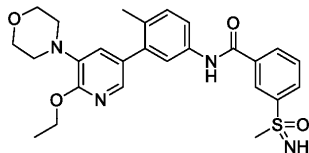
Пример 973 :



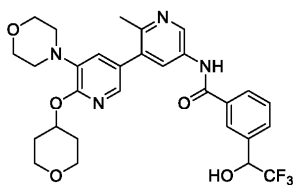
Пример 974 :



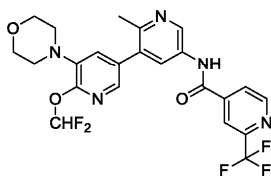
Пример 975 :



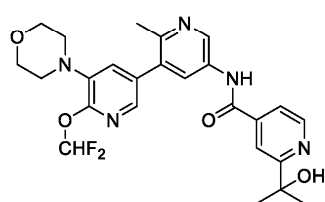
Пример 977 :



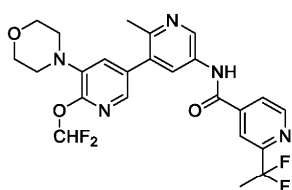
Пример 978 :



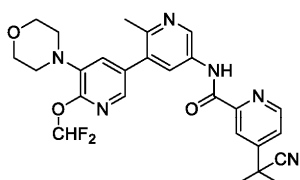
Пример 979 :



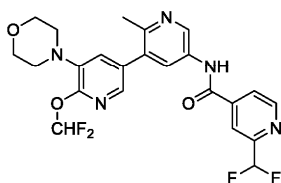
Пример 980 :



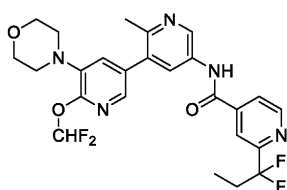
Пример 981 :



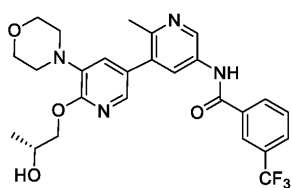
Пример 982 :



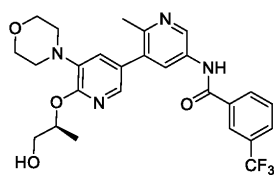
Пример 983 :



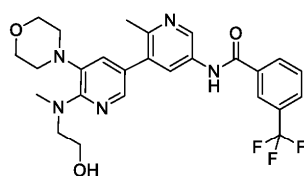
Пример 984 :



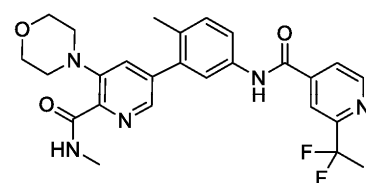
Пример 985 :



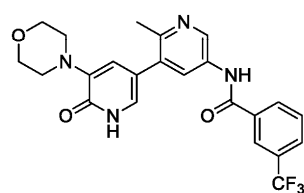
Пример 986 :



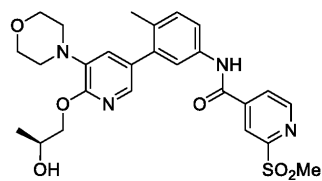
Пример 987 :



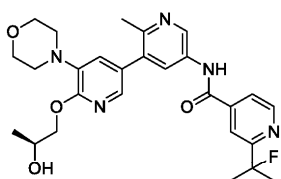
Пример 988 :



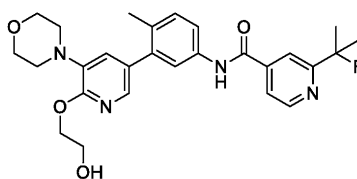
Пример 989 :



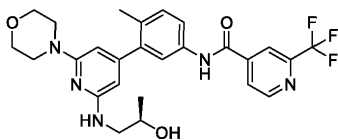
Пример 990 :



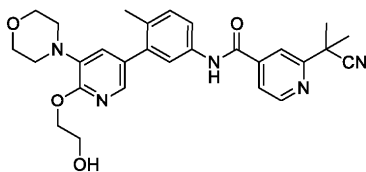
Пример 997 :



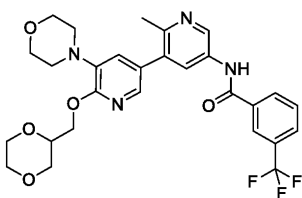
Пример 991 :



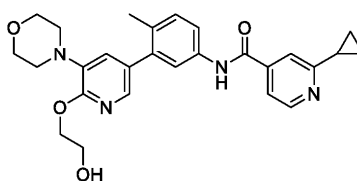
Пример 998 :



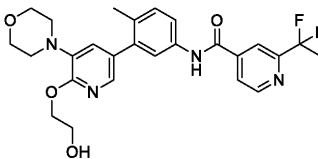
Пример 992 :



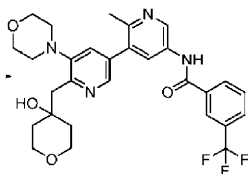
Пример 999 :



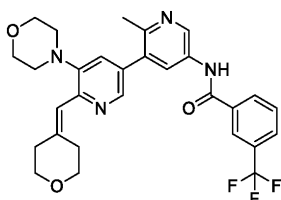
Пример 1000 :



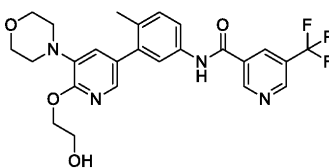
Пример 993 :



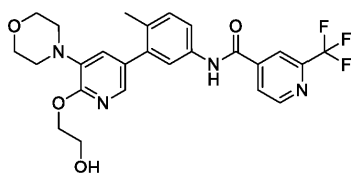
Пример 994 :



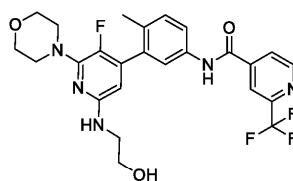
Пример 1001 :



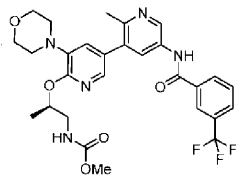
Пример 1002 :



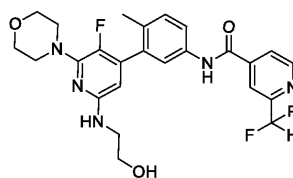
Пример 1008 :



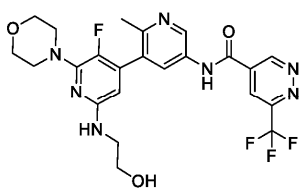
Пример 1003 :



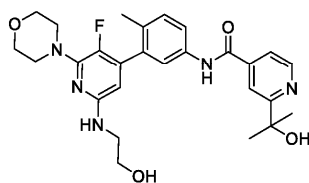
Пример 1009 :



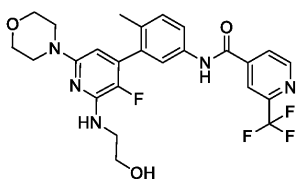
Пример 1004 :



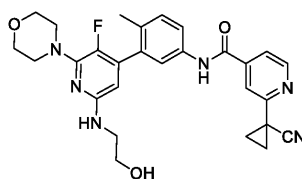
Пример 1010 :



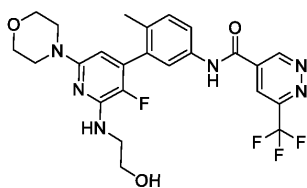
Пример 1006 :



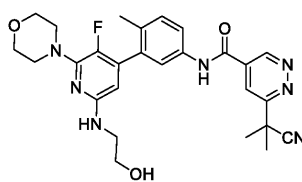
Пример 1011 :



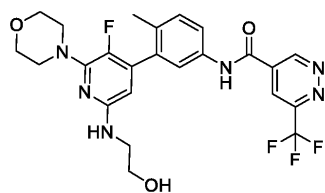
Пример 1007 :



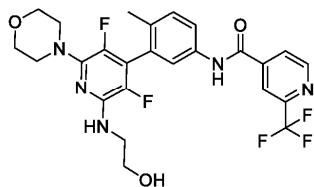
Пример 1012 :



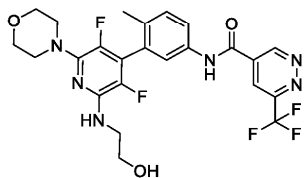
Пример 1013 :



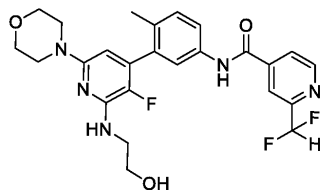
Пример 1014 :



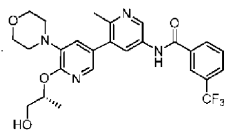
Пример 1015 :



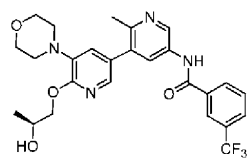
Пример 1016 :



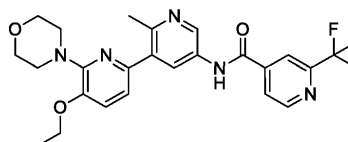
Пример 1021 :



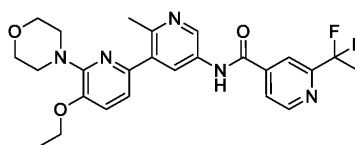
Пример 1022 :



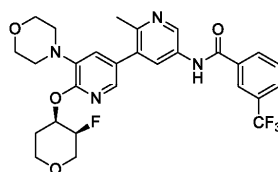
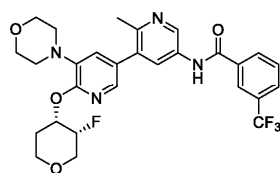
Пример 1027 :



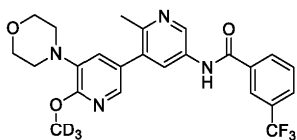
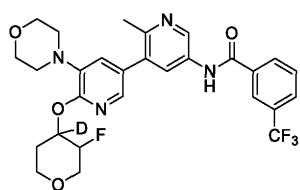
Пример 1028 :



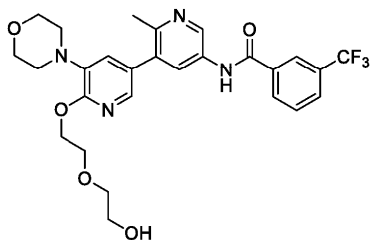
Пример 1029 и Пример 1030 :



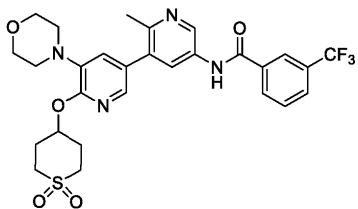
Пример 1031 и Пример 1032:



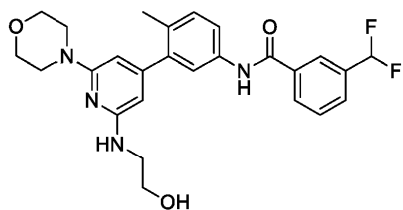
Пример 1033:



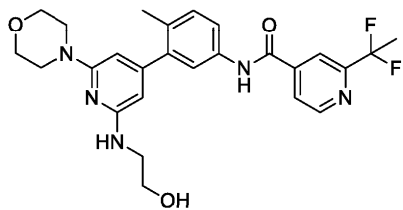
Пример 1034:



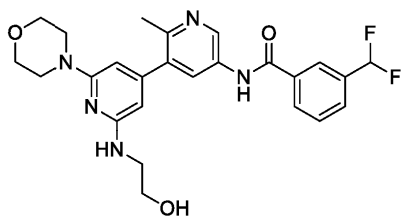
Пример 1036:



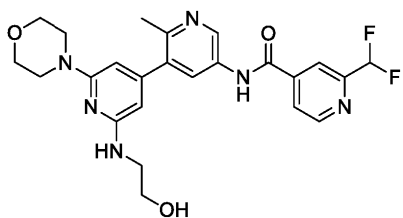
Пример 1037:



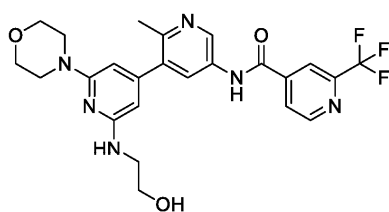
Пример 1038:



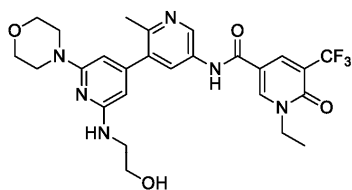
Пример 1039:



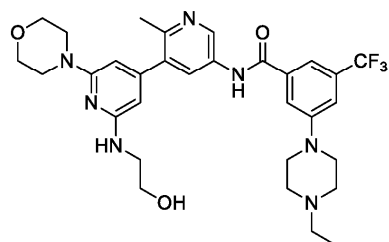
Пример 1040 :



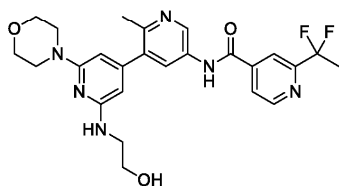
Пример 1044 :



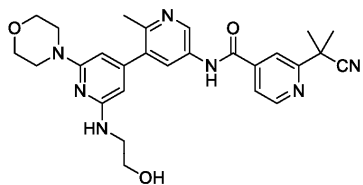
Пример 1045 :



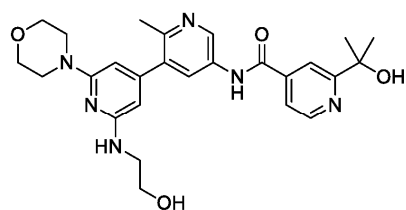
Пример 1041 :



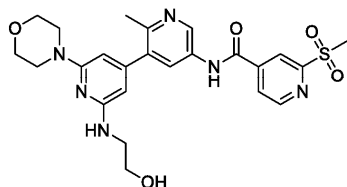
Пример 1042 :



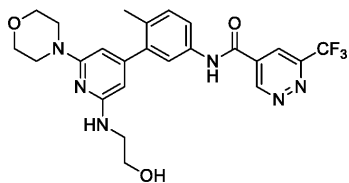
Пример 1046 :



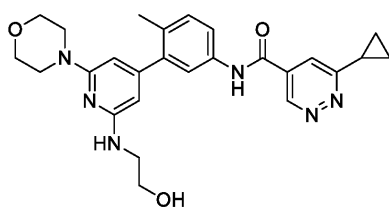
Пример 1043 :



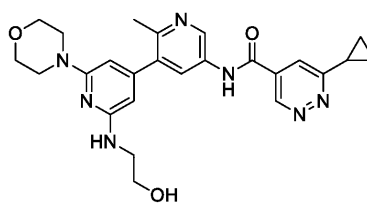
Пример 1047 :



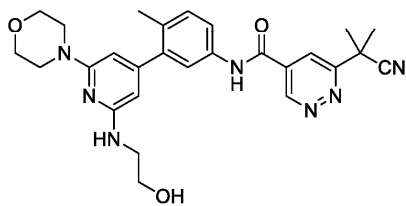
Пример 1048 :



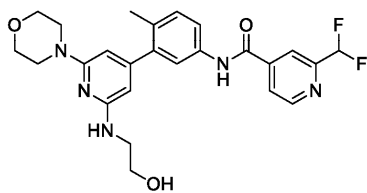
Пример 1052 :



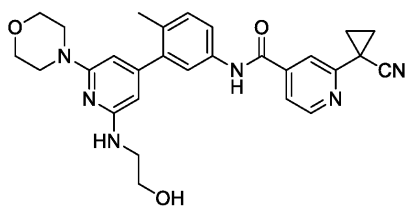
Пример 1049 :



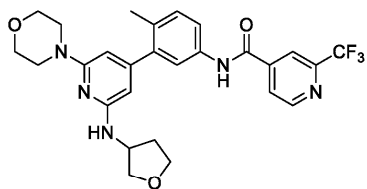
Пример 1053 :



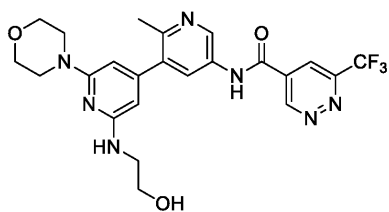
Пример 1050 :



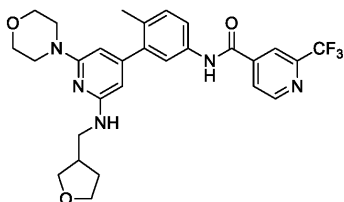
Пример 1054 :



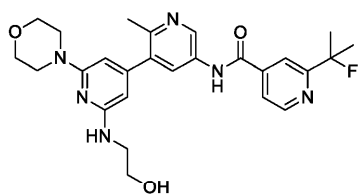
Пример 1051 :



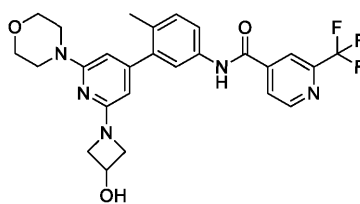
Пример 1055 :



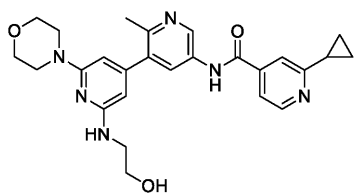
Пример 1056 :



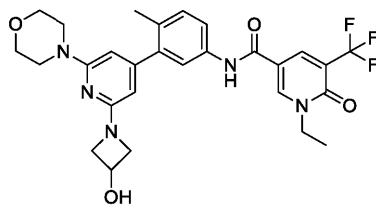
Пример 1060 :



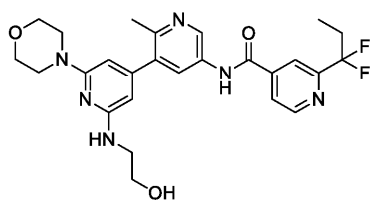
Пример 1057 :



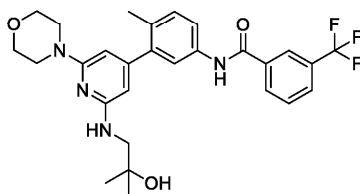
Пример 1061 :



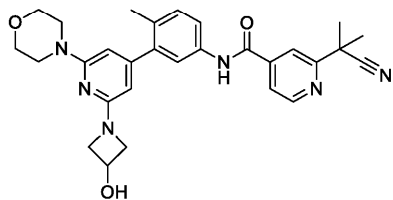
Пример 1058 :



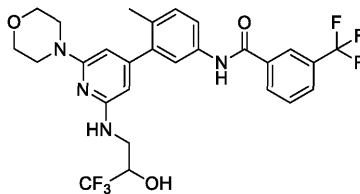
Пример 1062 :



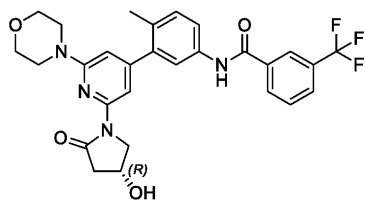
Пример 1059 :



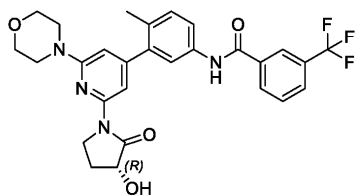
Пример 1063 :



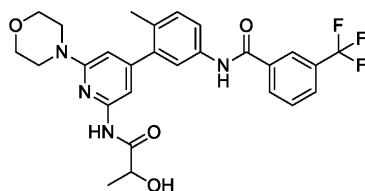
Пример 1064 :



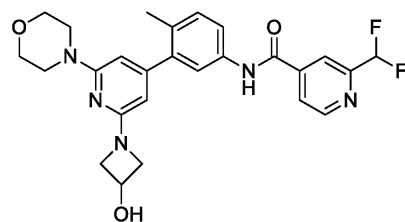
Пример 1065 :



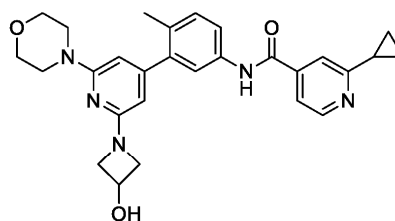
Пример 1066 :



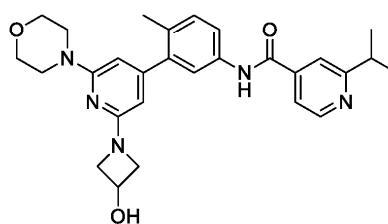
Пример 1067 :



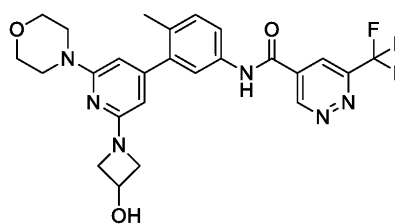
Пример 1068 :



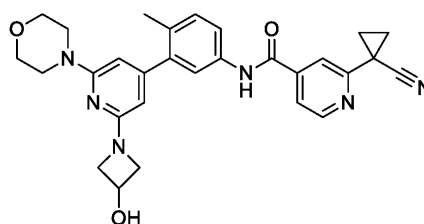
Пример 1069 :



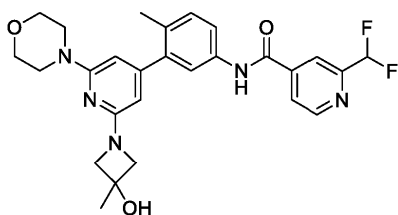
Пример 1070 :



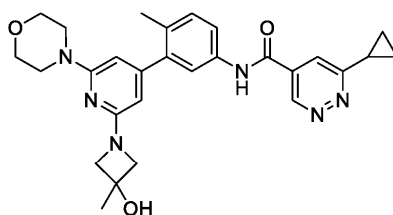
Пример 1071 :



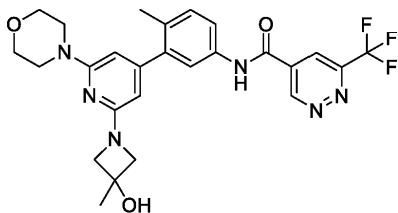
Пример 1072 :



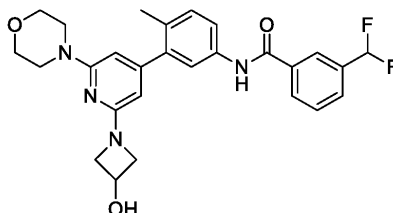
Пример 1076 :



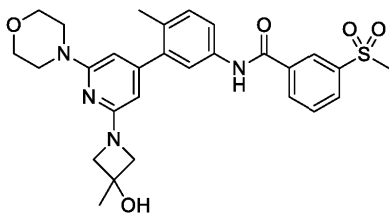
Пример 1073 :



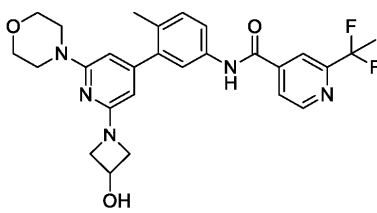
Пример 1077 :



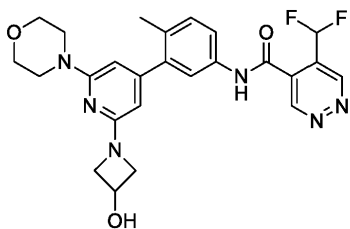
Пример 1074 :



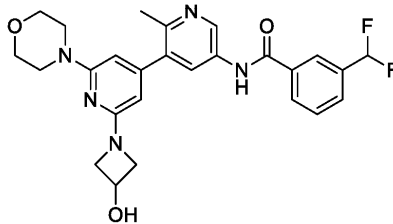
Пример 1078 :



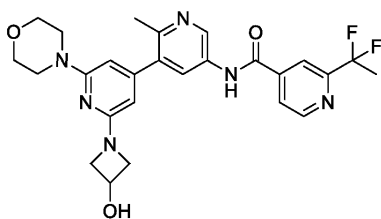
Пример 1075 :



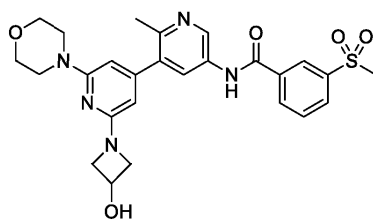
Пример 1079 :



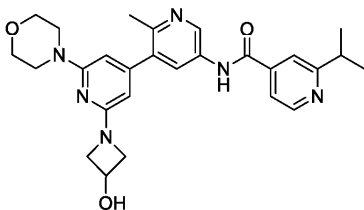
Пример 1080 :



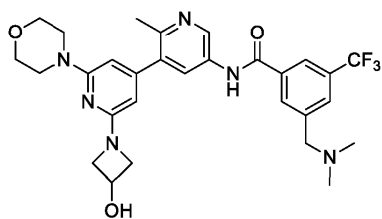
Пример 1084 :



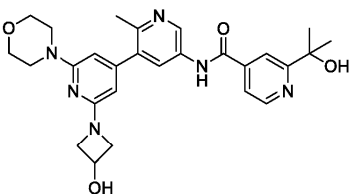
Пример 1081 :



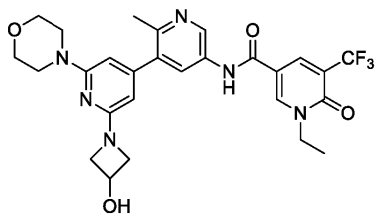
Пример 1085 :



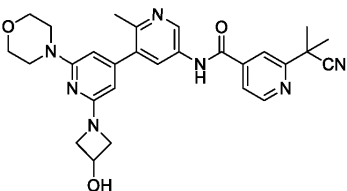
Пример 1082 :



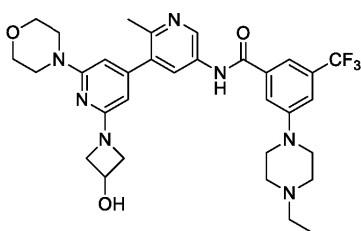
Пример 1086 :



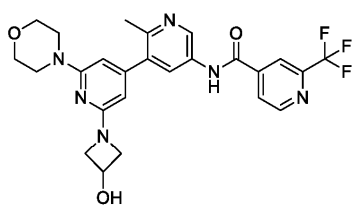
Пример 1083 :



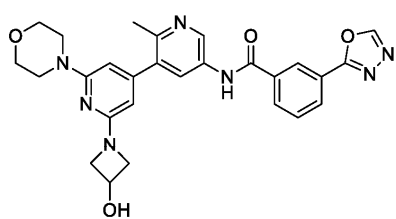
Пример 1087 :



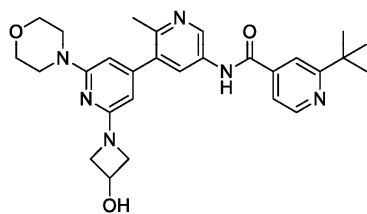
Пример 1088 :



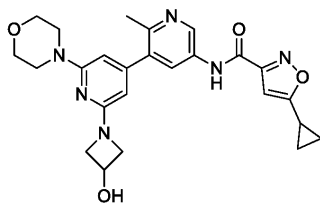
Пример 1092 :



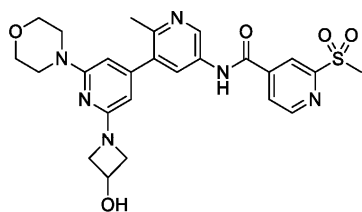
Пример 1089 :



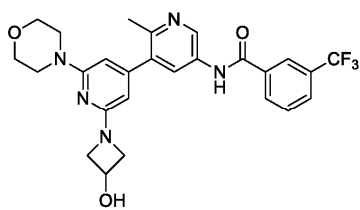
Пример 1093 :



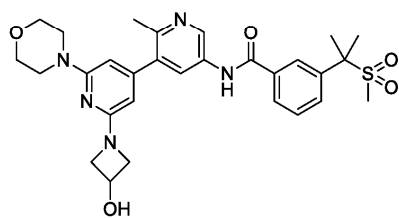
Пример 1090 :



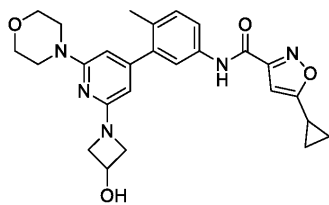
Пример 1094 :



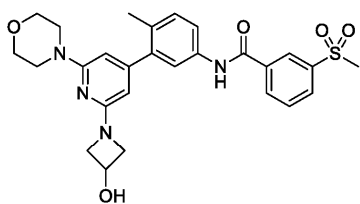
Пример 1091 :



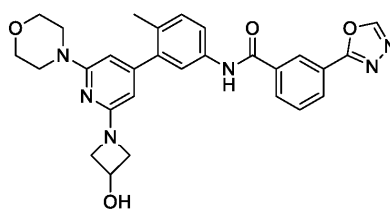
Пример 1095 :



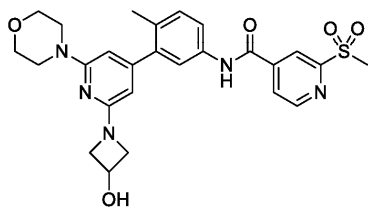
Пример 1096 :



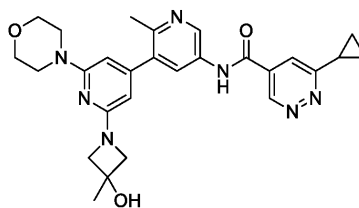
Пример 1100 :



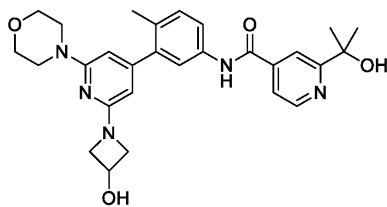
Пример 1097 :



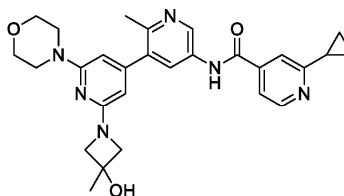
Пример 1101 :



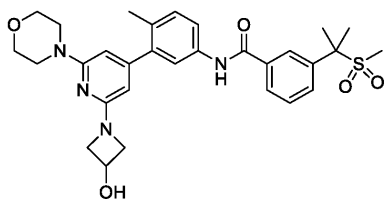
Пример 1098 :



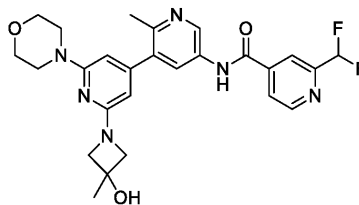
Пример 1102 :



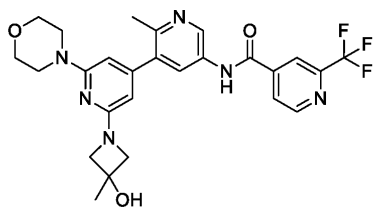
Пример 1099 :



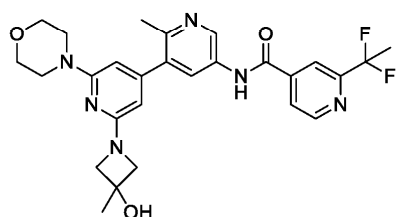
Пример 1103 :



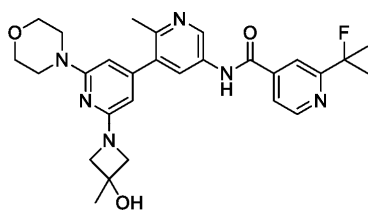
Пример 1104 :



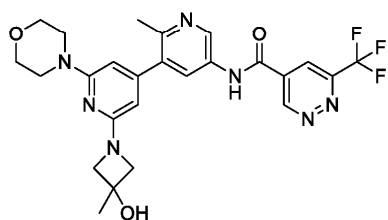
Пример 1105 :



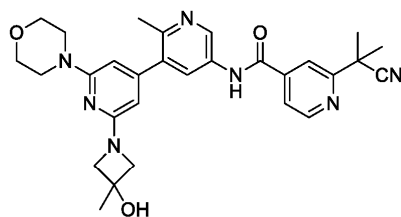
Пример 1106 :



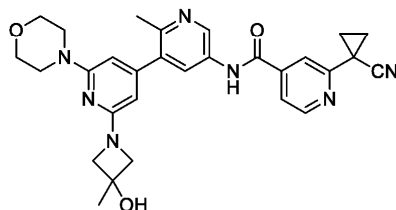
Пример 1107 :



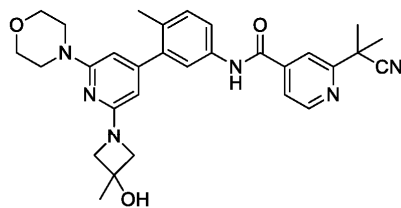
Пример 1108 :



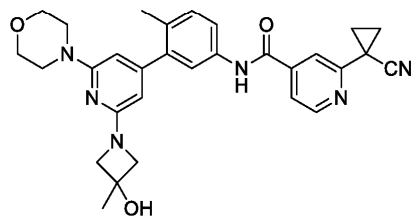
Пример 1109 :



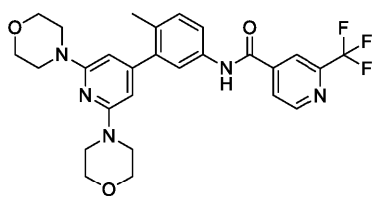
Пример 1110 :



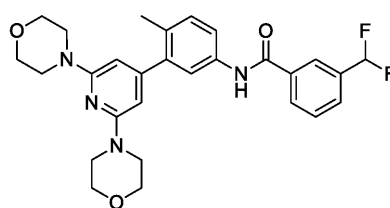
Пример 1111 :



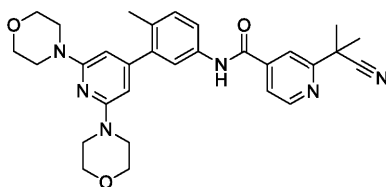
Пример 1112 :



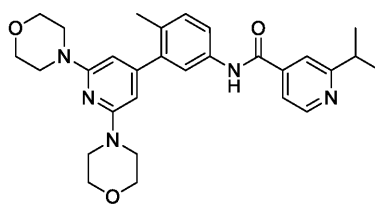
Пример 1116 :



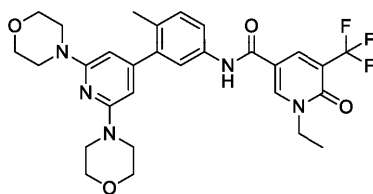
Пример 1113 :



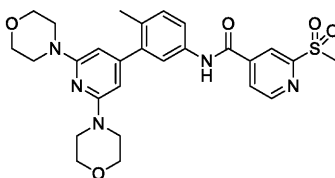
Пример 1117 :



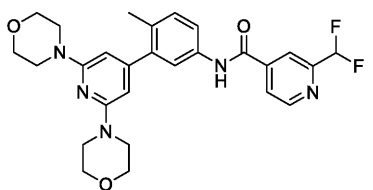
Пример 1114 :



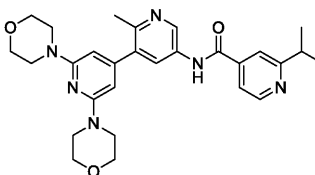
Пример 1118 :



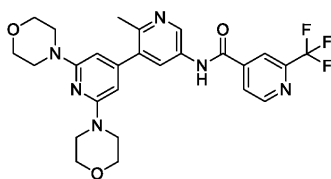
Пример 1115 :



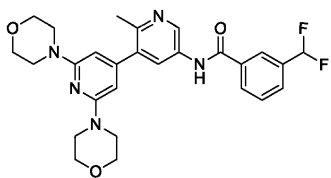
Пример 1119 :



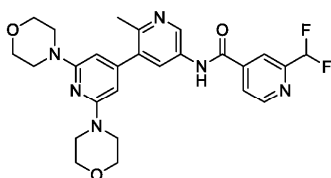
Пример 1120 :



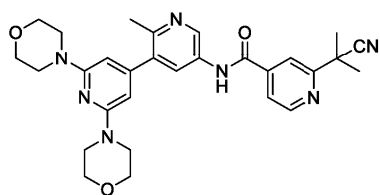
Пример 1121 :



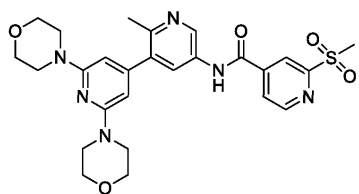
Пример 1122 :



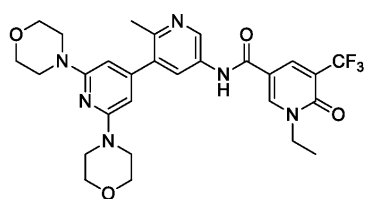
Пример 1123 :



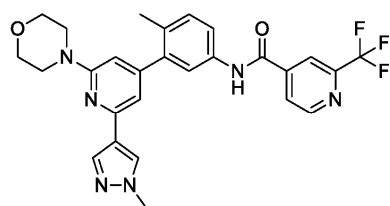
Пример 1124 :



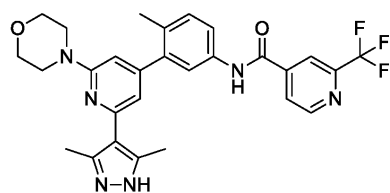
Пример 1125 :



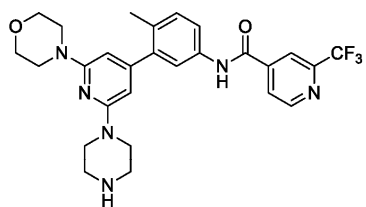
Пример 1126 :



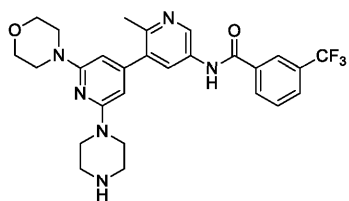
Пример 1127 :



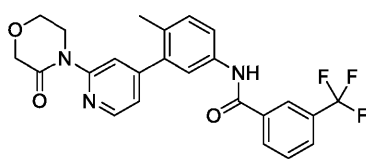
Пример 1128 :



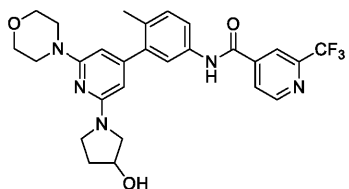
Пример 1129 :



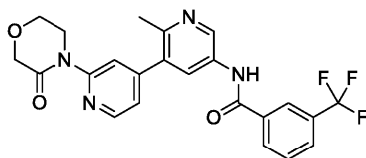
Пример 1134 :



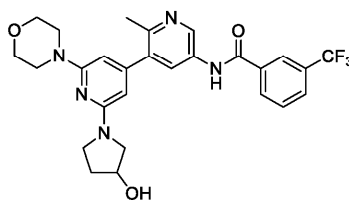
Пример 1130 :



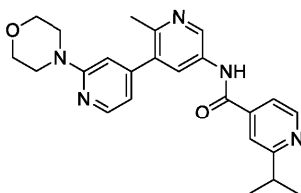
Пример 1135 :



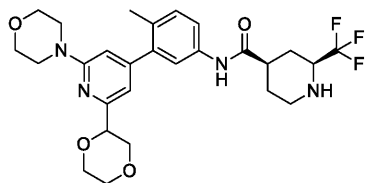
Пример 1131 :



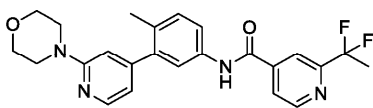
Пример 1136 :



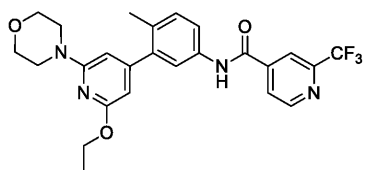
Пример 1132 :



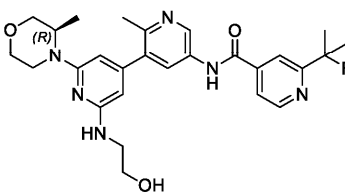
Пример 1137 :



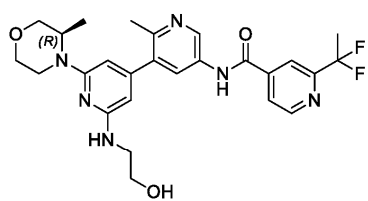
Пример 1133 :



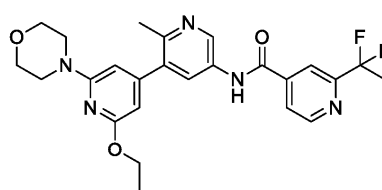
Пример 1138 :



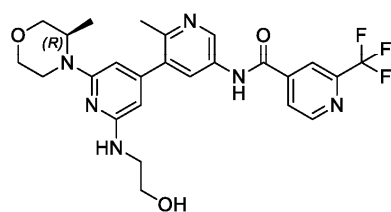
Пример 1139 :



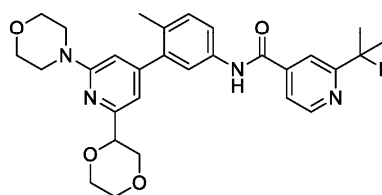
Пример 1143 :



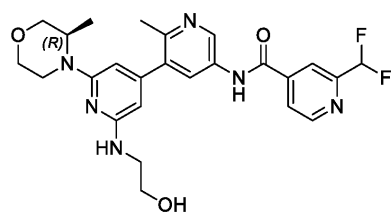
Пример 1140 :



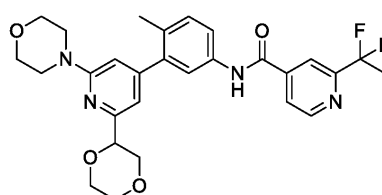
Пример 1144 :



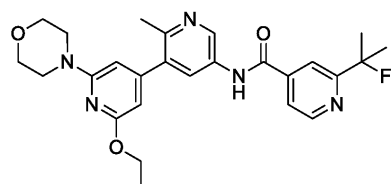
Пример 1141 :



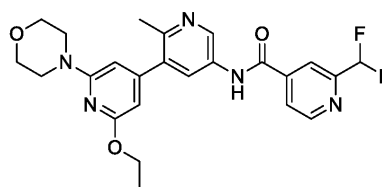
Пример 1145 :



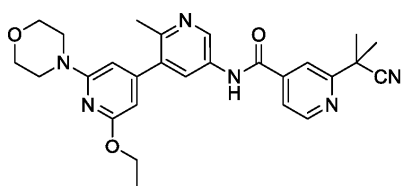
Пример 1142 :



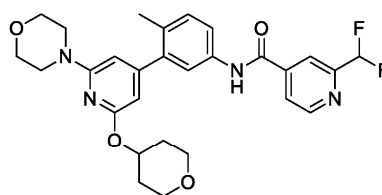
Пример 1146 :



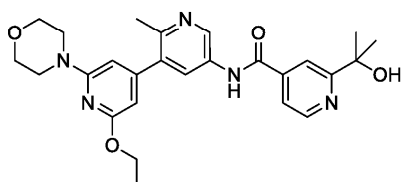
Пример 1147 :



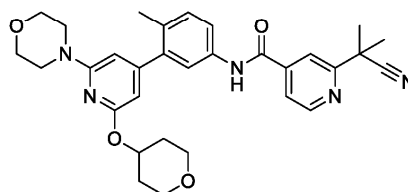
Пример 1151 :



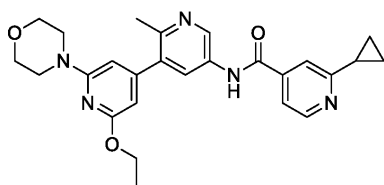
Пример 1148 :



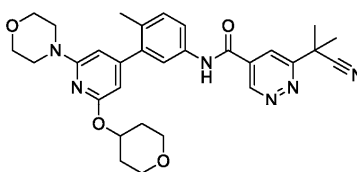
Пример 1152 :



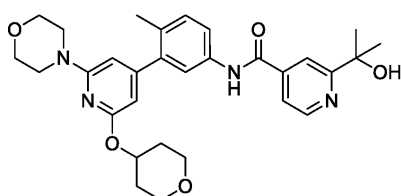
Пример 1149 :



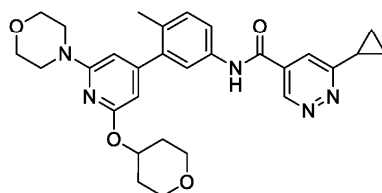
Пример 1153 :



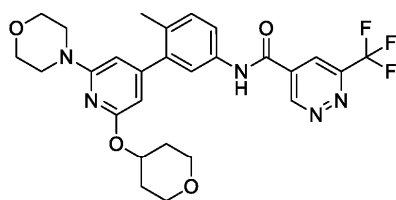
Пример 1150 :



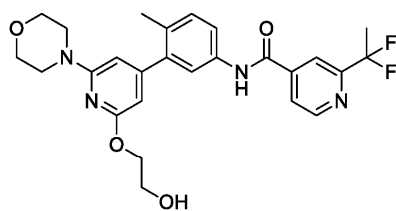
Пример 1154 :



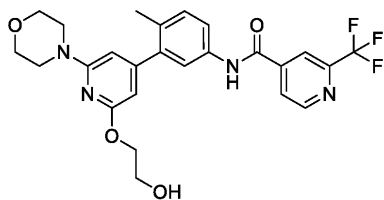
Пример 1155 :



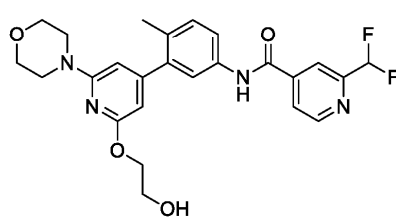
Пример 1159 :



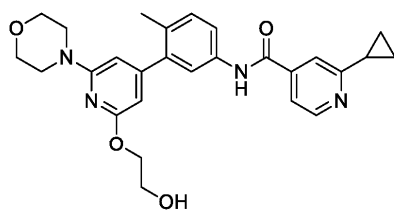
Пример 1156 :



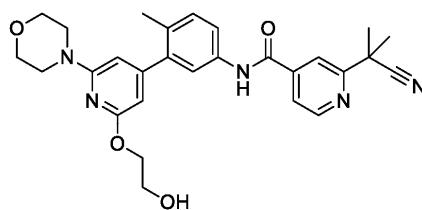
Пример 1160 :



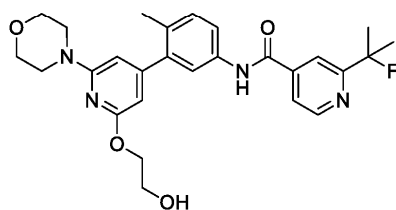
Пример 1157 :



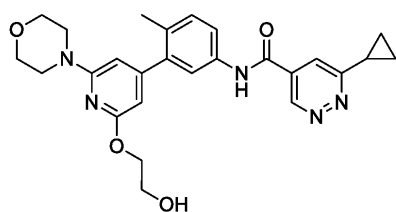
Пример 1161 :



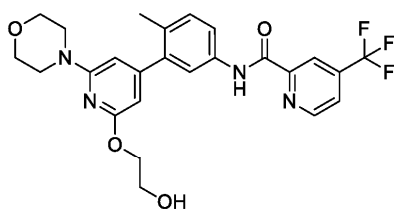
Пример 1158 :



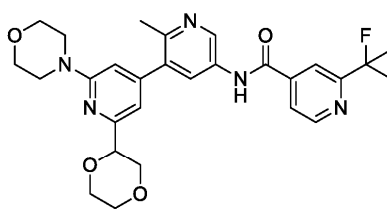
Пример 1162 :



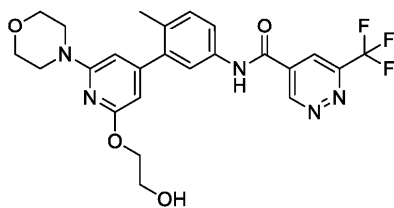
Пример 1163 :



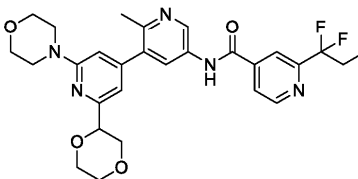
Пример 1167 :



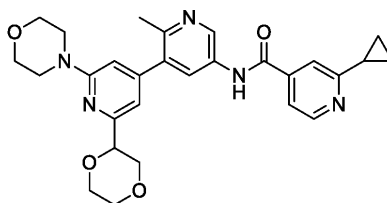
Пример 1164 :



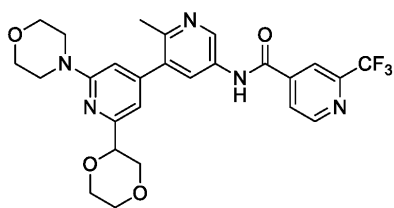
Пример 1168 :



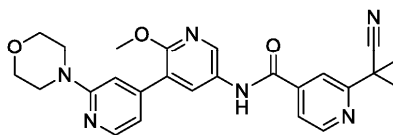
Пример 1169 :



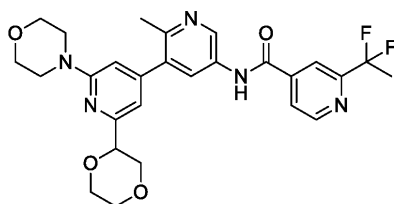
Пример 1165 :



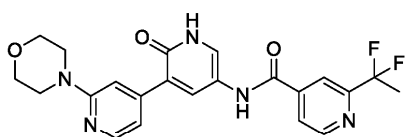
Пример 1170 :



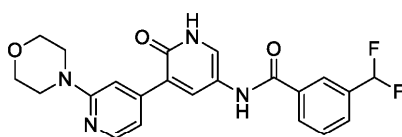
Пример 1166 :



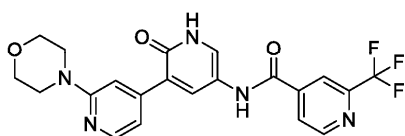
Пример 1171 :



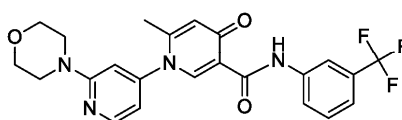
Пример 1174 :



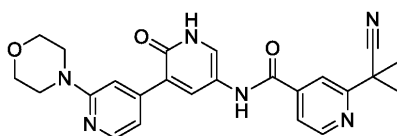
Пример 1172 :



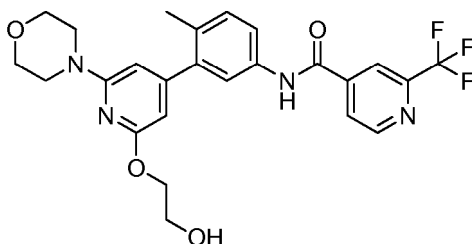
Пример 1175 :



Пример 1173 :



20. N-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)-6-морфолинопиридин-4-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность киназы Raf, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

22. Комбинация для лечения расстройств, связанных с избыточной активностью киназы Raf, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько терапевтически активных совместных средств, выбранных из паклитаксела, доцетаксела, темозоломида, препаратов платины, препаратов доксорубина, препаратов винбластана, циклофосфида, топотекана, гемцитабина, ифосфамида, этопозиды и иринотекана.

23. Способ лечения пролиферативного нарушения, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения расстройств, связанных с избыточной активностью киназы Raf.

25. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения злокачественной опухоли.

26. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2