



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 401/14 (2013.01); C07D 405/14 (2013.01); C07D 413/14 (2013.01); C07D 417/14 (2013.01); A61K 31/44 (2013.01); A61P 19/02 (2021.05); A61P 35/00 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2015143718, 14.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.03.2014

Дата регистрации:
04.04.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/789,971

(43) Дата публикации заявки: 21.04.2017 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 04.04.2022 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2014/029664 (14.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/145028 (18.09.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. С.Р.Абубакирову, рег. N
931

(72) Автор(ы):

КАУФМАН Майкл Д. (US),
КОЛДУЭЛЛ Тимоти Малкольм (US),
ФЛИНН Дэниел Л. (US),
ПАТТ Уильям С. (US),
САМАРАКООН Тиванка (US),
ВОГЕТИ Лакшминараяна (US),
ЙЕЙТС Карен М. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2010/051373 A1, 06.05.2010. Pei-
Pei Kung ET AL., "Structure activity relationships
of quinoline-containing c-Met inhibitor ",
European Journal of Medicinal Chemistry, vol.43,
2008, pp.1321-1329. RU 2010115574 A, 27.10.2011.
US 2008/0255155 A1, 16.10.2008. RU 2011122539
A, 10.12.2012.

(54) N-ацил-N'-(пиридин-2-ил) карбамиды и их аналоги, проявляющие противораковую и
антипролиферативную активность

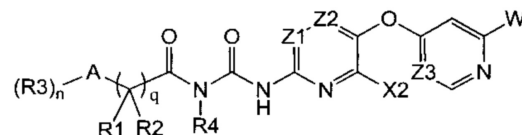
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
формулы I или его фармацевтически приемлемой
соли, где в формуле I A выбрано из группы,
состоящей из C1-C6-алкила, дейтеро-C1-C6-
алкила, где алкильная цепь частично или
полностью дейтерирована, разветвленного C3-
C8-алкила, C3-C8-карбоциклила, C6-C12-
спиробициклоалкила, адамантила, бицикло[2.2.1]
гептанила, бицикло[2.2.2]октила или 4-8-членного

неароматического гетероциклила, где по крайней
мере один из кольцевых атомов неароматического
гетероциклила представляет собой O, и каждый
фрагмент A может быть дополнительно замещен
одним, двумя или тремя фрагментами R3; W
выбрано из группы, состоящей из пиразолила,
имидазолила, изоксазолила, оксазолила,
тиазолила, триазолила, пиридинила, фенила,
причем каждый W необязательно замещен одним,

двумя или тремя R5; каждый X1, X2 и X3 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород или C1-C6-алкил; Z1 представляет собой CX3; Z2 представляет собой CX1 или N; Z3 представляет собой CH; каждый R1 и R2 индивидуальным и независимым образом представляет собой H или C1-C6-алкил; R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой H, галоген, C1-C6-алкил, фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, разветвленный C3-C8-алкил, C3-C8-циклоалкил, C1-C6-алкокси, фтор-C1-C6-алкокси, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, разветвленный C3-C6-алкокси, гидроксильную группу или цианогруппу; R4 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил или разветвленный C3-C8-алкил; R5

индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил, дейтеро-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью дейтерирована, или $-(CH_2)_m-CN$, причем каждый алкил или алкилен необязательно замещен одним или двумя C1-C6-алкилами; каждый из m, n и q индивидуальным и независимым образом равен 0, 1, 2 или 3. Технический результат – соединение формулы I, обладающее ингибирующим действием в отношении киназ c-FMS (CSF-1R), c-KIT и/или PDGFR. 14 н. и 17 з.п. ф-лы, 3 табл., 176 пр.



Формула I



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 401/14 (2013.01); C07D 405/14 (2013.01); C07D 413/14 (2013.01); C07D 417/14 (2013.01); A61K 31/44 (2013.01); A61P 19/02 (2021.05); A61P 35/00 (2021.05)

(21)(22) Application: 2015143718, 14.03.2014

(24) Effective date for property rights:
14.03.2014

Registration date:
04.04.2022

Priority:

(30) Convention priority:
15.03.2013 US 61/789,971

(43) Application published: 21.04.2017 Bull. № 12

(45) Date of publication: 04.04.2022 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: 15.10.2015

(86) PCT application:
US 2014/029664 (14.03.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/145028 (18.09.2014)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. S.R.Abubakirovu, reg.N 931

(72) Inventor(s):

KAUFMAN Majkl D. (US),
KOLDUELL Timoti Malkolm (US),
FLINN Deniel L. (US),
PATT Uilyam S. (US),
SAMARAKOON Tivanka (US),
VOGETI Lakshminarayana (US),
JEJTS Karen M. (US)

(73) Proprietor(s):

DESIFERA FARMASYUTIKALZ, EIEISi (US)

(54) N-ACYL-N'-(PYRIDIN-2-YL)CARBAMIDES AND THEIR ANALOGUES EXHIBITING ANTICANCER AND ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY

(57) Abstract:

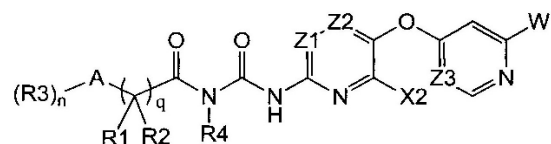
FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where in formula I A is selected from a group consisting of C1-C6-alkyl, deuterio-C1-C6-alkyl, where the alkyl chain is partially or completely deuterated, branched C3-C8-alkyl, C3-C8-carbocyclyl, C6-C12-spirobicycloalkyl, adamantyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[2.2.2]octyl or 4-8-membered non-aromatic heterocyclyl, where at least one of the ring atoms of the non-aromatic heterocyclyl is O, and each fragment A

can be further substituted with one, two or three fragments of R3; W is selected from the group consisting of pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, pyridinyl, phenyl, wherein each W is optionally substituted with one, two or three R5; each X1, X2 and X3 is individually and independently hydrogen or C1-C6-alkyl; Z1 is CX3; Z2 is CX1 or N; Z3 is CH; each R1 and R2 is individually and independently H or C1-C6-alkyl; R3 individually and independently represents H, halogen, C1-C6-alkyl, fluoro-C1-C6-alkyl, where the alkyl chain is partially

or completely fluorinated, branched C3-C8-alkyl, C3-C8-cycloalkyl, C1-C6-alkoxy, fluoro-C1-C6-alkoxy, where alkyl chain is partially or completely fluorinated, branched C3-C6-alkoxy, hydroxyl group or cyano group; R4 is individually and independently hydrogen, C1-C6 alkyl or branched C3-C8 alkyl; R5 individually and independently represents hydrogen, C1-C6-alkyl, deuterio-C1-C6-alkyl, where the alkyl chain is partially or completely deuterated, or $-(CH_2)_m-CN$, wherein each alkyl or alkylene is optionally substituted with one or two C1-C6 alkyls; each of m, n and q is individually

and independently equal to 0, 1, 2 or 3.



Formula I

EFFECT: compound of formula I, having inhibitory action on c-FMS (CSF-1R), c-KIT and/or PDGFR kinases.

31 cl, 3 tbl, 176 ex

R U 2 7 6 9 6 0 7 C 2

R U 2 7 6 9 6 0 7 C 2

Приоритет

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США №61/789971, поданной 15 марта 2013 г. Содержание указанной заявки основано на данной заявке и включено в нее посредством ссылки.

5 Описание текстового файла, предоставленного в электронном виде:

[0002] Содержание следующего текстового файла, предоставленного в электронном виде, включено в настоящий документ полностью посредством ссылки: Перечень последовательностей в машиночитаемом формате (имя файла: DECP_063_01US_SeqList_ST25.txt, дата записи: 15 марта 2014 г., размер файла: 18 кБ).

10 Область техники

[0003] Предложены соединения, которые находят применение для лечения раковых заболеваний, аутоиммунных заболеваний и метаболических поражений костей за счет ингибирования киназ с-FMS (CSF-1R), с-KIT и/или PDGFR. Указанные соединения также находят применение при лечении других заболеваний млекопитающих, опосредованных

15 киназами с-FMS, с-KIT или PDGFR.

Уровень техники

[0004] Аутоиммунные заболевания, в том числе аутоиммунный артрит, представляют собой значимые заболевания человека с высокой заболеваемостью и распространенностью. Ревматоидным артритом поражено ~0,6% мирового населения (Firestein, G.S., Nature (2003) 423: 356). В то время как адаптивный иммунный ответ, включающий продуцирование аутоантител, вступающих в реакцию с тканевым антигеном, связан с этиологией и первичным распространением указанных заболеваний (Edwards, J.C. et al, New England Journal of Medicine (2004) 350: 2572; Genovese, M.C. et al, New England Journal of Medicine (2005) 353: 1114), хронические проявления повреждений

25 тканей и суставов опосредованы в значительной степени клеточными явлениями, опосредованными врожденным иммунным ответом (Firestein, G.S., Nature (2003) 423: 356; Paniagua, R.T. et al, Arthritis Research & Therapy (2010) 12: R32). Участвующие во врожденном иммунном ответе типы клеток, опосредующие хроническое повреждение тканей, включают фибробластоподобные синовиоциты, макрофаги, тучные клетки и

30 остеокласты.

[0005] Киназы представляют собой семейство белков, играющих важные роли в функционировании клеток млекопитающих, в том числе пролиферации, выживании, подвижности клеток, ответе на факторы роста и секреции цитокинов и другие провоспалительные, проангиогенные и иммуномодулирующие вещества.

35 Соответственно, определение киназ, опосредующих указанные события в фибробластоподобных синовиоцитах, макрофагах, тучных клетках и остеокластах, представляет собой рациональный подход к новым методам лечения аутоиммунных заболеваний.

[0006] Иматиниб представляет собой зарегистрированный для продажи ингибитор

40 киназ для лечения хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ, Druker, B.J. et al, New England Journal of Medicine (2001) 344: 1031) и лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКСО, Demetri, G.D., et al, New England Journal of Medicine (2002) 347: 472). Также было показано благоприятное действие иматиниба у пациентов с раковыми заболеваниями, сосуществующими с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (Ihara, M.K. et al, Clinical Rheumatology (2003) 22: 362; Eklund, K.K. and Joensuu, H., Ann Medicine (2003) 35: 362; Ames, P.R. et al, Journal of Rheumatology (2008) 35: 1682). Киназы, ингибируемые иматинибом, что обуславливает его

45 эффективность при лечении ХМЛ и ЖКСО, представлены киназой BCR-ABL и с-KIT,

соответственно. Помимо двух указанных киназ, другие киназы, ингибируемые иматинибом, включают c-FMS, PDGFR-альфа и PDGFR-бета (Dewer, A.L. et al, Blood (2005) 105: 3127; Fabian, M.A. et al, Nature Biotechnology (2005) 23: 329).

[0007] Недавние исследования выявили связь киназы c-FMS с активацией синовиальных макрофагов, связь киназы PDGFR с активацией фибробластоподобных синовиоцитов и связь киназы c-KIT с активацией тучных клеток (Paniagua, R.T., et al Journal of Clinical Investigation (2006) 116: 2633). Киназа c-FMS также была связана с пролиферацией и дифференцировкой моноцитов в макрофаги и остеокласты, рекрутинг которых происходит при опосредовании повреждения суставов при ревматоидном артрите (Paniagua, R.T. et al, Arthritis Research & Therapy (2010) 12: R32; Yao, Z. et al, Journal of Biological Chemistry (2006) 281: 11846; Patel, S. and Player, M.R. Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599; Pixley, F.J. et al, Trends in Cell Biology (2004) 14: 628).

[0008] В последние годы была более четко определена важность микроокружения опухоли для подвижности, инвазивности и метастазирования рака. В частности, была исследована роль опухолеассоциированных макрофагов (ТАМ) в прогрессии опухоли. Указанные хозяйские (стромальные) макрофаги рекрутируются в области локализации опухолей или в преметастатические ниши, модифицируя окружение опухоли и делая указанное окружение более благоприятным для подвижности, инвазии и метастазов опухоли. Известно, что указанные ТАМ экспрессируют на поверхности рецепторную тирозинкиназу c-FMS (также известную как CSF-1R) и зависимы от передачи сигнала через указанную киназу за счет связывания с активирующими лигандами: CSF-1 (также известен как макрофагальный колониестимулирующий фактор, или M-CSF) и интерлейкином-34 (ИЛ-34). Активация указанного направления сигнализации c-FMS/ M-CSF (CSF1-R/CSF-1) стимулирует пролиферацию моноцитов, дифференцировку в опухолеассоциированные макрофаги и стимуляция выживания макрофагов. Через стимуляцию ТАМ-компонента микроокружения опухоли активация киназы c-FMS связана с миграцией, инвазией и метастазированием опухолевых клеток (J. Condeelis и J.W. Pollard, Cell (2006) 124: 263; S. Patel and M.R. Player, Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599). Удаление CSF-1, лиганда киназы c-FMS, у мышей уменьшало прогрессию опухоли и значительно уменьшало метастазы в модели рака молочной железы на мышах; тогда как сверхэкспрессия CSF-1 стимулировало метастазы в указанной модели (E.Y. Lin et al, Journal of Experimental Medicine (2001) 193: 727). Далее, было описано взаимодействие между опухолевыми клетками и макрофагами, в ходе которого секреция макрофагами фактора роста опухоли EGF и секреция опухолевыми клетками CSF-1 формируют паракринную петлю, которая способствует миграции и инвазивности опухоли. Указанную паракринную петлю блокировало введение антитела к киназе c-FMS (J. Wyczkoff et al, Cancer Research (2004) 64: 7022). Сравнительные клинические данные также показали, что сверхэкспрессия CSF-1 в опухолях является прогностическим фактором неблагоприятного исхода (R.D. Leek and A.L. Harris, Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7: 177; E.Y. Lin et al, Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7: 147). Активация киназы c-FMS также необходима для дифференцировки и активации остеокластов. Сообщалось о его участии в опосредовании костных метастазов различных раковых заболеваний, в том числе рака молочной железы и рака предстательной железы (S. Patel and M.R. Player, Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599). Сообщалось о высоких концентрациях CSF-1 в плазме при раке предстательной железы с костными метастазами, обуславливающих активацию киназы c-FMS остеокластов при раке предстательной железы с костными метастазами (H. Ide, et al, Human Cell (2008) 21: 1). Сообщалось, что ингибиторы c-FMS уменьшают

рентгенографические очаги поражения кости при оценке в моделях метастатического заболевания костей (C.L. Manthey, et al, *Molecular Cancer Therapy* (2009) 8: 3151; H. Ohno et al, *Mol. Cancer Therapy* (2006) 5: 2634). М-CSF-опосредованная активация как LYVE-1+, так и LYVE1-макрофагов также опосредует патологический ангиогенез и лимфо-ангиогенез в моделях раковых заболеваний у мышей, а блокада с-FMS-сигнализации приводила к подавлению ангиогенеза/лимфо-ангиогенеза опухоли (Y. Kubota et al., *Journal of Experimental Medicine* (2009) 206: 1089). Введение ингибитора CSF-1R блокировало рекрутинг происходящих из костного мозга ТАМ, а также происходящих из костного мозга супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) в области локализации опухолей; указанная блокада приводила к значительному уменьшению ангиогенеза в опухоли, а в сочетании с анти-VEGFR-2-терапией синергистически подавляла рост опухоли (S.J. Priceman, et al. *Blood* (2010) 115: 1461). Облучение глиобластомных опухолей у мышей, как было показано, вызывает временное уменьшение размеров опухоли, однако впоследствии приводит к рикошетному васкулогенезу опухоли, опосредованному рекрутингом происходящих из костного мозга моноцитов, экспрессирующих поверхностные антигены CD11b и F4/80 (M. Kioi et al, *Journal of Clinical Investigation* (2010) 120: 694). Также известно, что моноциты CD11b+ и F4/80+ экспрессируют функциональные рецепторы с-FMS. Соответственно, блокада инфильтрующих опухоль происходящих из костного мозга моноцитов с-FMS+ за счет применения ингибиторов киназы с-FMS потенциально может предотвращать рикошетный васкулогенез опухоли и прогрессию глиобластомных опухолей. Также было показано, что блокада CSF-1R обращает механизмы иммунологической толерантности в модели рака молочной железы у иммунокомпетентных мышей и способствует возникновению противоопухолевых иммунных программ за счет повышающей регуляции опосредованной CD8+ Т-клетками супрессии опухоли. Восстановление противоопухолевой иммунной программы было механистически связано с блокадой ингибитором с-FMS опосредованной ТАМ иммунотолерантности к лиганду белка запрограммированной смерти 1 (PDL-1) (D.G. DeNardo, et al. *Cancer Discovery* (2011) 1: OF52).

[0009] Таким образом, низкомолекулярные ингибиторы киназы с-FMS, киназы с-KIT или киназ PDGFR обеспечивают рациональный подход к новым методам лечения аутоиммунных заболеваний и частичной блокады хронического разрушения тканей, опосредованного врожденной иммунной системой. Ингибирование киназы с-FMS также обеспечивает рациональный подход к новым методам лечения раковых заболеваний, в частности, инвазивности раковых заболеваний, ракового ангиогенеза или васкулогенеза, метастазирования раковых заболеваний, иммунологической толерантности раковых заболеваний, и для лечения раковых заболеваний, склонных к образованию костных метастазов.

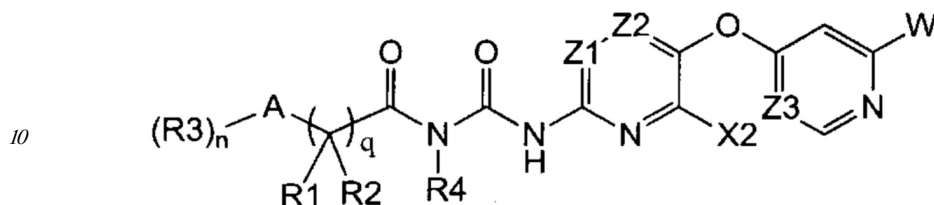
[0010] Существует потребность в получении ингибиторов киназ, селективно ингибирующих киназы, обуславливающие хроническое разрушение тканей при 1 аутоиммунном заболевании (с-FMS, с-KIT, PDGFR), без ингибирования других киназ, мишеней имеющихся в продаже противораковых терапевтических средств (ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR и других киназ). В настоящем изобретении предложены новые ингибиторы киназ с-FMS, с-KIT и/или PDGFR для лечения аутоиммунных заболеваний, также проявляющие селективность, заключающуюся в отсутствии сильно выраженного ингибирования других киназ, в том числе ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR, MET и других. Ингибиторы согласно настоящему изобретению также находят применение при лечении других заболеваний млекопитающих, в том числе

заболеваний человека, опосредованных киназами c-FMS, c-KIT или PDGFR.

[0011] Такие заболевания включают, без ограничения, раковые заболевания, аутоиммунные заболевания и заболевания, связанные с резорбцией костной ткани.

Краткое описание изобретения

[0012] Согласно одному аспекту предложены соединения формулы I:



Формула I

или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, стереоизомеры или таутомеры,

где

A выбран из группы, состоящей из C1-C6-алкила, дейтеро-C1-C6-алкила, где алкильная цепь частично или полностью дейтерирована, разветвленного C3-C8-алкила, фтор-C1-C6-алкила, где алкил полностью или частично фторирован, C3-C8-карбоциклила, C6-C12-спиробициклоалкила, адамантила, бицикло[2.2.1]гептанила, бицикло[2.2.2]октила или 4-8-членного гетероциклического кольца, причем каждый фрагмент A может быть дополнительно замещен одним, двумя или тремя фрагментами R3;

W представляет собой C5-C6-гетероарил или фенил, причем каждый W необязательно замещен одним, двумя или тремя R5;

каждый X1, X2 и X3 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована;

Z1 представляет собой CX3 или N;

Z2 представляет собой CX1 или N;

Z3 представляет собой CH или N;

каждый R1 и R2 индивидуальным и независимым образом представляет собой H, C1-C6-алкил, фтор-C1-C6-алкил, где алкил полностью или частично фторирован,

гидроксил, C1-C6-алкокси, фтор-C1-C6-алкокси, где алкильная группа полностью или частично фторирована, или цианогруппу;

каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой H, галоген, C1-C6-алкил, фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, разветвленный C3-C8-алкил, C3-C8-циклоалкил, C1-C6-алкокси, фтор-C1-C6-алкокси, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, разветвленный C3-C6-алкокси, гидроксильную группу или цианогруппу;

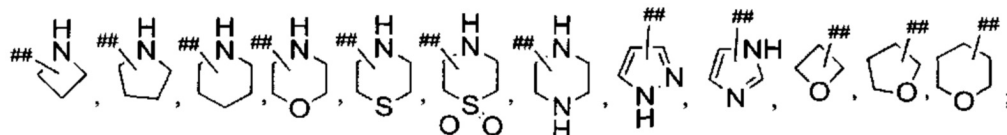
каждый R4 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил или разветвленный C3-C8-алкил;

каждый R5 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил, дейтеро-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью дейтерирована, разветвленный C3-C8-алкил, галоген, цианогруппу, фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ или -

$(\text{CH}_2)_m\text{-R7}$, причем каждый алкил или алкилен необязательно замещен одним или двумя C1-C6-алкилами;

Каждый R6 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил, разветвленный C3-C8-алкил, C3-C8-циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OR8}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR8(R9)}$ или $-(\text{CH}_2)_m\text{-R7}$, причем каждый алкил или алкилен необязательно замещен одним или двумя C1-C6-алкилами;

каждый R7 независимым и индивидуальным образом выбран из группы, состоящей из



где символом (##) обозначена точка присоединения к соответствующим фрагментам R5 или R6, содержащим фрагмент R7;

каждый R7 необязательно замещен $-(\text{R10})_p$;

каждый R8 и R9 индивидуальным и независимым образом представляет собой H, C1-C6-алкил, фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, или разветвленный C3-C8-алкил;

каждый R10 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкил, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OR3}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR8(R9)}$ или $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-R6}$, причем каждый алкил или алкилен необязательно замещен одним или двумя C1-C6-алкилами;

каждый m индивидуальным и независимым образом равен 0, 1, 2, или 3;

каждый n индивидуальным и независимым образом равен 0, 1, 2, или 3;

каждый p равен 0, 1, 2, или 3;

каждый q равен 0, 1, 2, или 3;

и при условии, что только один из Z1 и Z2 представляет собой N.

[0013] Согласно одному варианту реализации формулы I A представляет собой C1-C6-алкил.

[0014] Согласно одному варианту реализации формулы I A представляет собой разветвленный C3-C8-алкил.

[0015] Согласно одному варианту реализации формулы I A представляет собой фтор-C1-C6-алкил, где алкил полностью или частично фторирован.

[0016] Согласно одному варианту реализации формулы I A представляет собой C3-C8-карбоцикл.

[0017] Согласно одному варианту реализации формулы I A представляет собой 4-8-членное гетероциклическое кольцо.

[0018] Согласно одному варианту реализации формулы I W выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазиолила, пиридила и фенила.

[0019] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой пиразолил.

[0020] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой имидазолил.

[0021] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой изоксазолил.

[0022] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой оксазолил.

[0023] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой тиазолил.

[0024] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой триазолил.

5 [0025] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой пиридинил.

[0026] Согласно одному варианту реализации формулы I W представляет собой фенил.

10 [0027] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой CX1, и каждый из X1, X2 и X3 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-С6-алкил или фтор-С1-С6-алкил, при этом алкильная цепь частично или полностью фторирована.

15 [0028] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой CX1, и каждый из X1, X2 и X3 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород или C1-С6-алкил.

[0029] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой CX1, X3 представляет собой H, и каждый из X1 и X2 представляет собой индивидуальным и независимым образом водород или C1-С6-алкил.

20 [0030] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой CX1, X3 представляет собой H, один из X1 и X2 представляет собой водород, а другой представляет собой C1-С6-алкил.

[0031] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой CX1, и X1, X2 и X3 представляют собой водород.

25 [0032] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой N, Z2 представляет собой CX1, и каждый из X1 и X2 представляет собой индивидуальным и независимым образом водород, C1-С6-алкил или фтор-С1-С6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

30 [0033] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой N, Z2 представляет собой CX1, и каждый из X1 и X2 представляет собой индивидуальным и независимым образом водород или C1-С6-алкил.

[0034] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой N, Z2 представляет собой CX1, один из X1 и X2 представляет собой водород, а другой представляет собой C1-С6-алкил.

35 [0035] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой N, Z2 представляет собой CX1, и X1 и X2 представляют собой водород.

[0036] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой N, и каждый из X2 и X3 представляет собой индивидуальным и независимым образом водород, C1-С6-алкил или фтор-С1-С6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

40 [0037] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой N, и каждый из X2 и X3 представляет собой индивидуальным и независимым образом водород или C1-С6-алкил.

45 [0038] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой N, X3 представляет собой H и X2 представляет собой водород или C1-С6-алкил.

[0039] Согласно одному варианту реализации формулы I Z1 представляет собой CX3, Z2 представляет собой N, и X2 и X3 представляют собой водород.

[0040] Согласно одному варианту реализации формулы I Z3 представляет собой СН.

[0041] Согласно одному варианту реализации формулы I Z3 представляет собой N.

[0042] Согласно одному варианту реализации формулы I каждый R1 и R2 индивидуальным и независимым образом представляет собой H или C1-C6-алкил.

[0043] Согласно одному варианту реализации формулы I каждый R1 и представляет собой H.

[0044] Согласно одному варианту реализации формулы I каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкил, водород, C1-C6-алкокси или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

[0045] Согласно одному варианту реализации формулы I каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкил.

[0046] Согласно одному варианту реализации формулы I каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород.

[0047] Согласно одному варианту реализации формулы I каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкоксигруппу.

[0048] Согласно одному варианту реализации формулы I R4 представляет собой водород.

[0049] Согласно одному варианту реализации формулы I R4 представляет собой C1-C6-алкил или разветвленный C3-C8-алкил.

[0050] Согласно одному варианту реализации формулы I q равен 0, 1, 2 или 3.

[0051] Согласно одному варианту реализации формулы I q равен 0, 1 или 2.

[0052] Согласно одному варианту реализации формулы I q равен 0 или 1.

[0053] Согласно одному варианту реализации формулы I q равен 0.

[0054] Согласно одному варианту реализации формулы I q равен 1.

[0055] Согласно одному варианту реализации формулы I n равен 0, 1, 2 или 3.

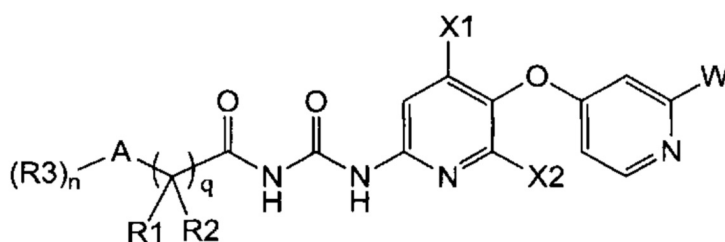
[0056] Согласно одному варианту реализации формулы I n равен 0, 1 или 2.

[0057] Согласно одному варианту реализации формулы I соединение представляет собой соединение, где.

[0058] Согласно одному варианту реализации формулы I n равен 0.

[0059] Согласно одному варианту реализации формулы I n равен 1.

[0060] Согласно другому варианту реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы Ia



Формула Ia

где A, X1, X2, R1, R2, R3, W, n и q соответствуют приведенному выше широкому определению; или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер.

[0061] Согласно одному варианту реализации формулы Ia A представляет собой C1-C6-алкил.

[0062] Согласно одному варианту реализации формулы Ia A представляет собой разветвленный C3-C8-алкил.

[0063] Согласно одному варианту реализации формулы Ia A представляет собой фтор-C1-C6-алкил, где алкил полностью или частично фторирован.

[0064] Согласно одному варианту реализации формулы Ia A представляет собой C3-C8-карбоциклил.

[0065] Согласно одному варианту реализации формулы Ia A представляет собой 4-8-членное гетероциклическое кольцо.

5 [0066] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридинила и фенила.

[0067] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой пиразолил.

10 [0068] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой имидазолил.

[0069] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой изоксазолил.

[0070] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой оксазолил.

[0071] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой тиазолил.

[0072] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой триазолил.

15 [0073] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой пиридинил.

[0074] Согласно одному варианту реализации формулы Ia W представляет собой фенил.

[0075] Согласно одному варианту реализации формулы Ia X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород, C1-C6-алкил или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

20 [0076] Согласно одному варианту реализации формулы Ia X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или C1-C6-алкил.

[0077] Согласно одному варианту реализации формулы Ia один из X1 и X2 представляет собой водород, а другой представляет собой C1-C6-алкил.

25 [0078] Согласно одному варианту реализации формулы Ia X1 и X2 представляют собой водород.

[0079] Согласно одному варианту реализации формулы Ia каждый R1 и R2 индивидуальным и независимым образом представляет собой H или C1-C6-алкил.

[0080] Согласно одному варианту реализации формулы Ia каждый из R1 и R2 представляет собой H.

30 [0081] Согласно одному варианту реализации формулы Ia каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкил, водород, C1-C6-алкокси или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

[0082] Согласно одному варианту реализации формулы Ia каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкил.

35 [0083] Согласно одному варианту реализации формулы Ia каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород.

[0084] Согласно одному варианту реализации формулы Ia каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

40 [0085] Согласно одному варианту реализации формулы Ia R3 представляет собой C1-C6-алкоксигруппу.

[0086] Согласно одному варианту реализации формулы Ia q равен 0, 1, 2 или 3.

[0087] Согласно одному варианту реализации формулы Ia q равен 0, 1 или 2.

[0088] Согласно одному варианту реализации формулы Ia q равен 0 или 1.

45 [0089] Согласно одному варианту реализации формулы Ia. q равен 0.

[0090] Согласно одному варианту реализации формулы Ia q равен 1.

[0091] Согласно одному варианту реализации формулы Ia n равен 0, 1, 2 или 3.

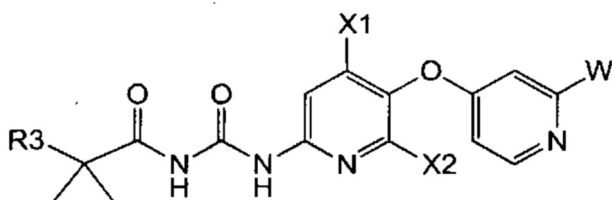
[0092] Согласно одному варианту реализации формулы Ia n равен 0, 1 или 2.

[0093] Согласно одному варианту реализации формулы Ia n равен 0 или 1.

[0094] Согласно одному варианту реализации формулы Ia n равен 0.

[0095] Согласно одному варианту реализации формулы Ia n равен 1.

[0096] Согласно другому варианту реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib



Формула Ib

где R3, X1, X2 и W соответствуют приведенному выше широкому определению; или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер.

[0097] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой C1-C6-алкил, водород или C1-C6-алкоксигруппу.

[0098] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой C1-C6-алкил.

[0099] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил.

[0100] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой водород.

[0101] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой C1-C6-алкоксигруппу.

[0102] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метоксигруппу.

[0103] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой этоксигруппу.

[0104] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридинила и фенила.

[0105] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой пиразолил.

[0106] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой имидазолил.

[0107] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой изоксазолил.

[0108] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой оксазолил.

[0109] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой тиазолил.

[0110] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой триазолил.

[0111] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой пиридинил.

[0112] Согласно одному варианту реализации формулы Ib W представляет собой фенил.

[0113] Согласно одному варианту реализации формулы Ib X1 и X2 индивидуальным

и независимым образом представляют собой водород, C1-C6-алкил или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

[0114] Согласно одному варианту реализации формулы Ib X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или C1-C6-алкил.

5 [0115] Согласно одному варианту реализации формулы Ib X1 и X2 представляют собой водород.

[0116] Согласно одному варианту реализации формулы Ib один из X1 и X2 представляет собой водород, а другой представляет собой C1-C6-алкил.

10 [0117] Согласно одному варианту реализации формулы Ib X1 представляет собой водород и X2 представляет собой C1-C6-алкил.

[0118] Согласно одному варианту реализации формулы Ib X1 представляет собой водород и X2 представляет собой метил.

[0119] Согласно одному варианту реализации формулы Ib X1 представляет собой C1-C6-алкил и X2 представляет собой водород.

15 [0120] Согласно одному варианту реализации формулы Ib X1 представляет собой метил и X2 представляет собой водород.

[0121] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или метил.

20 [0122] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или метил, и W представляет собой пиразолил.

[0123] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом
25 представляют собой водород или метил, и W представляет собой имидазолил.

[0124] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или метил, и W представляет собой изоксазолил.

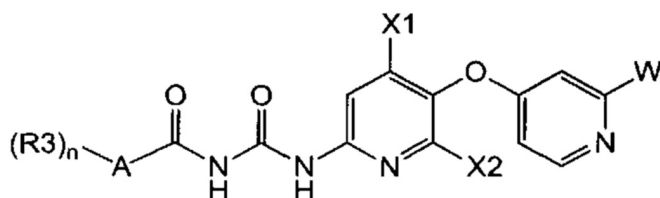
30 [0125] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или метил, и W представляет собой оксазолил.

[0126] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или метил, и W представляет собой тиазолил.

35 [0127] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или метил, и W представляет собой пиридинил.

[0128] Согласно одному варианту реализации формулы Ib R3 представляет собой метил, водород или метокси и X1 и X2 индивидуальным и независимым образом
40 представляют собой водород или метил, и W представляет собой фенил.

[0129] Согласно одному варианту реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ic

**Формула Ic**

где А представляет собой С3-С8 карбоциклил, а R3, X1, X2, W и n соответствуют приведенному выше широкому определению; или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер.

[0130] Согласно одному варианту реализации формулы Ic А представляет собой циклопропил.

[0131] Согласно одному варианту реализации формулы Ic А представляет собой циклобутил.

[0132] Согласно одному варианту реализации формулы Ic А представляет собой цикlopентил.

[0133] Согласно одному варианту реализации формулы Ic А представляет собой циклогексил.

[0134] Согласно одному варианту реализации формулы Ic каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой С1-С6-алкил, водород, С1-С6-алкокси или фтор-С1-С6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

[0135] Согласно одному варианту реализации формулы Ic представляет собой соединение, где каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой С1-С6-алкил.

[0136] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 0, 1 или 2.

[0137] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 0 или 1.

[0138] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 0.

[0139] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1.

[0140] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1 и R3 представляет собой метил.

[0141] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1 и R3 представляет собой водород.

[0142] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1 и R3 представляет собой С1-С6-алкоксигруппу.

[0143] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1 и R3 представляет собой метоксигруппу.

[0144] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1 и R3 представляет собой этоксигруппу.

[0145] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1 и R3 представляет собой фтор-С1-С6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

[0146] Согласно одному варианту реализации формулы Ic n равен 1 и R3 представляет собой трифторметил.

[0147] Согласно одному варианту реализации формулы Ic, W выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридинила и фенила.

[0148] Согласно одному варианту реализации формулы Ic, W представляет собой пиразолил.

[0149] Согласно одному варианту реализации формулы Ic W представляет собой

имидазолил.

[0150] Согласно одному варианту реализации формулы Ic W представляет собой изоксазолил.

[0151] Согласно одному варианту реализации формулы Ic W представляет собой оксазолил.

[0152] Согласно одному варианту реализации формулы Ic W представляет собой тиазолил.

[0153] Согласно одному варианту реализации формулы Ic W представляет собой триазолил.

[0154] Согласно одному варианту реализации формулы Ic W представляет собой пиридинил.

[0155] Согласно одному варианту реализации формулы Ic W представляет собой фенил.

[0156] Согласно одному варианту реализации формулы Ic X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород, C1-C6-алкил или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована; или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер.

[0157] Согласно одному варианту реализации формулы Ic X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или C1-C6-алкил.

[0158] Согласно одному варианту реализации формулы Ic X1 и X2 представляют собой водород.

[0159] Согласно одному варианту реализации формулы Ic один из X1 и X2 представляет собой водород, а другой представляет собой C1-C6-алкил.

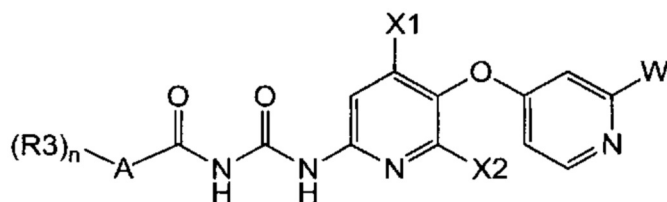
[0160] Согласно одному варианту реализации формулы Ic X1 представляет собой водород и X2 представляет собой C1-C6-алкил.

[0161] Согласно одному варианту реализации формулы Ic X1 представляет собой водород и X2 представляет собой метил.

[0162] Согласно одному варианту реализации формулы Ic X1 представляет собой C1-C6-алкил и X2 представляет собой водород.

[0163] Согласно одному варианту реализации формулы Ic X1 представляет собой метил и X2 представляет собой водород.

[0164] Согласно одному варианту реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы Id



Формула Id

где A представляет собой 4-8-членное гетероциклическое кольцо и R3, X1, X2, W и n соответствуют приведенному выше широкому определению; или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер.

[0165] Согласно одному варианту реализации формулы Id A представляет собой тетрагидрофуранил.

[0166] Согласно одному варианту реализации формулы Id A представляет собой тетрагидропиранил.

[0167] Согласно одному варианту реализации формулы Id A представляет собой

оксетанил.

[0168] Согласно одному варианту реализации формулы Id каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкил, водород, C1-C6-алкокси или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

5 [0169] Согласно одному варианту реализации формулы Id каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой C1-C6-алкил.

[0170] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 0, 1 или 2.

[0171] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 0 или 1.

[0172] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 0.

10 [0173] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1.

[0174] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1 и R3 представляет собой метил.

[0175] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1 и R3 представляет собой водород.

15 [0176] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1 и R3 представляет собой C1-C6-алкоксигруппу.

[0177] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1 и R3 представляет собой метоксигруппу.

20 [0178] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1 и R3 представляет собой этоксигруппу.

[0179] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1 и R3 представляет собой фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

[0180] Согласно одному варианту реализации формулы Id n равен 1 и R3 представляет собой трифторметил.

25 [0181] Согласно одному варианту реализации формулы Id W выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридинила и фенила.

[0182] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой пиразолил.

30 [0183] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой имидазолил.

[0184] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой изоксазолил.

35 [0185] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой оксазолил.

[0186] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой тиазолил.

[0187] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой триазолил.

40 [0188] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой пиридинил.

[0189] Согласно одному варианту реализации формулы Id W представляет собой фенил.

45 [0190] Согласно одному варианту реализации формулы Id X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород, C1-C6-алкил или фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована.

[0191] Согласно одному варианту реализации формулы Id X1 и X2 индивидуальным и независимым образом представляют собой водород или C1-C6-алкил.

[0192] Согласно одному варианту реализации формулы Id X1 и X2 представляют собой водород.

[0193] Согласно одному варианту реализации формулы Id один из X1 и X2 представляет собой водород, а другой представляет собой C1-C6-алкил.

5 [0194] Согласно одному варианту реализации формулы Id X1 представляет собой водород и X2 представляет собой C1-C6-алкил.

[0195] Согласно одному варианту реализации формулы Id X1 представляет собой водород и X2 представляет собой метил.

10 [0196] Согласно одному варианту реализации формулы Id X1 представляет собой C1-C6-алкил и X2 представляет собой водород.

[0197] Согласно одному варианту реализации формулы Id X1 представляет собой метил и X2 представляет собой водород.

[0198] Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение включает соединение, выбранное из группы, состоящей из транс-3-фтор-3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, 3,3-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропанамид, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамида, 3,3-диметил-N-((5-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид, транс-4-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропанамид, 4,4-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида, 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-оксоциклобутанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида, 2-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида, 2-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида, 3,3-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

изобутирамид, 4-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)
оксипиримдин-2-ил)карбамоил)бутанамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-
4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-циано-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-
4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 1-циано-
N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
циклопропанкарбоксамида, 2-циано-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-
ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-циано-2-метил-N-((5-
(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)пропанамида
N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)спиро
[3.3]гептан-2-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)
оксипиримдин-2-ил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-
1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)
циклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)
оксипиримдин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамида, 3,3,3-
трифтор-2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-
2-ил)карбамоил)пропанамида, 3,3,3-трифтор-2,2-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-
1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((6-
метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
адамantan-1-карбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиридин-
2-ил)карбамоил)адамantan-1-карбоксамида, N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-
бипиримдин]-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((2-(1-
(тридейтерометил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
изобутирамид, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)
оксипиримдин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-
1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)пиваламида, транс-N-(
(6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-
1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-
карбоксамида, транс-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-
2-ил)карбамоил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида, 2-циклогексил-N-((6-
метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
ацетамида, 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)бутанамида, 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-
N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
бутанамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)
карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-
4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида,
N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
циклопропанкарбоксамида, 1-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)
оксипиримдин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-
1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
циклопропанкарбоксамида, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 2-метокси-2-
метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)
пропанамида, N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиримдин]-4-ил)оксипиримдин-2-ил)
карбамоил)пиваламида, 3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиридин-
2-ил)карбамоил)оксетан-3-карбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-
(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримдин-4-ил)оксипиримдин-2-ил)карбамоил)пропанамида,

N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-(трифторметокси)бутанамида, N-((5-((2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 2-(бицикло[2.2.1]

5 гептан-2-ил)-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида, 2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

10 циклопентанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида, 2,2-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида, N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 2-метокси-2-метил-N-((5-((6-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

20 пиваламида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамид, N-((5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

25 циклопропанкарбоксамида, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

30 пиваламида, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида, N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

35 тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-метил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

40 тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((5-((2-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 2-метокси-2-метил-N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((5-((2-(оксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((2'-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((6-метил-5-((2'-морфолино-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((

(6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((5-((2-
 (2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида, N-
 (5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пиваламида, N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 5 карбамоил)циклопентанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-
 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)циклобутанкарбоксамида, N-((6-
 метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-
 (трифторметил)циклобутанкарбоксамида, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-
 10 имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-
 (метиламино)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-
 ((6'-амино-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-
 циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-
 ((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида, N-((6-
 15 метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-
 2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-
 карбоксамида, 3-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 20 пиридин-2-ил)карбамоил)оксетан-3-карбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-
 (2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 1-
 метил-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамида, N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-
 25 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((4,6-диметил-
 5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-
 2Н-пиран-4-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиридин-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(2-
 метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-метокси-
 30 2-метил-N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пропанамида, 1-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-
 ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 2-этокси-
 2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 35 пропанамида, 2-этокси-2-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-метокси-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-
 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 2-этокси-2-метил-N-((6-
 метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 40 пропанамида, N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пропионамида, N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-
 ((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пропанамида, N-((6-метил-5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 45 карбамоил)пиваламида, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-
 метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пропанамида, N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1Н-ил)пиридин-4-

ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-
ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-
5 (4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло-
экзо-[2.2.1]гептан-2-карбоксамида, N(5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)
окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропонамида, N-((5-((2-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-
ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида, N-(
10 (4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-
ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-метоксициклопропанкарбоксамида,
N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(4-метил-1Н-
имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида,
15 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)
пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-
имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида,
2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
2-ил)карбамоил)пропанамида, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)
20 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((4-метил-5-
((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида,
1-метокси-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циклопентанкарбоксамида, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида, N-((5-((2-(2-
25 метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 4-метил-
N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид, 1-метокси-N-(
30 (5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циклопентанкарбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)
пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида,
4-метил-N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 4-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-
35 ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида,
2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
карбамоил)пропанамида, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)
окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-этокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-
бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 1-метокси-N-((4-метил-
40 5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циклопентанкарбоксамида, 4-метил-N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-
((4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
пропанамида, N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
45 пиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 1-метокси-N-
((6-метил-5-((2-(3-метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циклопентанкарбоксамида, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 1-метокси-

N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид, N-((5-((2-(2-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид, N-((5-((2-(1Н-1,2,3-
 5 триазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2-(1-аллил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид, N-((5-((2-(2-изопропил-1Н-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)карбамоил)пиваламид, 4-метил-N-
 10 ((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, N-((5-((2-(1-этил-2-изопропил-1Н-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, и N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)карбамоил)пиваламид или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер.

15 [0199] Согласно определенным вариантам реализации настоящее изобретение включает способ лечения заболевания млекопитающих, отличающийся тем, что этиология или прогрессирование заболевания по меньшей мере частично опосредованы киназной активностью киназ c-FMS, PDGFR- β или c-KIT, при этом киназа представляет собой форму дикого типа, мутантную онкогенную форму, аберрантный гибридный
 20 белок или его полиморфную форму, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

[0200] Согласно другим вариантам реализации настоящее изобретение включает фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

25 [0201] Согласно определенным вариантам реализации композиция включает добавку, выбранную из адъювантов, вспомогательных веществ, разбавителей или стабилизаторы.

[0202] Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение включает способ лечения раковых заболеваний, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, гиперпролиферативных заболеваний, метаболических заболеваний,
 30 нейродегенеративных заболеваний, солидных опухолей, меланом, глиобластом, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний почек, раковых заболеваний печени, остеосарком, множественных миелом, карцином шейки матки, метастазов очагов первичных опухолей, метастазирующего в кости рака,
 35 папиллярной карциномы щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, раковых заболеваний толстого кишечника, ревматоидного артрита, остеоартрита, рассеянного склероза, аутоиммунного нефрита, волчанки, болезни Крона, астмы, хронической обструктивной болезни легких, остеопороза, мастоцитоза или тучноклеточного лейкоза, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества
 40 соединения формулы I.

[0203] Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение включает способ лечения глиобластом, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний поджелудочной железы, метастазов очагов первичных опухолей или метастазирующего в кости рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту
 45 эффективного количества соединения формулы I.

[0204] Согласно некоторым вариантам реализации представленных способов соединение вводят перорально, парентерально, путем ингаляции или подкожно.

[0205] Согласно некоторым, вариантам реализации в настоящем изобретении

предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения раковых заболеваний, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, гиперпролиферативных заболеваний, метаболических заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, солидных опухолей, меланом, глиобластом, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний почек, раковых заболеваний печени, остеосарком, множественных миелом, карцином шейки матки, метастазов очагов первичных опухолей, метастазирующего в кости рака, папиллярной карциномы щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, раковых заболеваний толстого кишечника, ревматоидного артрита, остеоартрита, рассеянного склероза, аутоиммунного нефрита, волчанки, болезни Крона, астмы, хронической обструктивной болезни легких, остеопороза, мастоцитоза или тучноклеточного лейкоза, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы I.

[0206] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли при лечении глиобластом, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний поджелудочной железы, метастазов очагов первичных опухолей или метастазирующего в кости рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы I.

[0207] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения раковых заболеваний, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, гиперпролиферативных заболеваний, метаболических заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, солидных опухолей, меланом, глиобластом, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний почек, раковых заболеваний печени, остеосарком, множественных миелом, карцином шейки матки, метастазов очагов первичных опухолей, метастазирующего в кости рака, папиллярной карциномы щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, раковых заболеваний толстого кишечника, ревматоидного артрита, остеоартрита, рассеянного склероза, аутоиммунного нефрита, волчанки, болезни Крона, астмы, хронической обструктивной болезни легких, остеопороза, мастоцитоза или тучноклеточного лейкоза.

[0208] Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложены для применения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения глиобластом, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний поджелудочной железы, метастазов очагов первичных опухолей или метастазирующего в кости рака.

[0209] Подробная информация о настоящем изобретении приведена в прилагаемом описании ниже. Хотя при практическом осуществлении или экспериментах согласно настоящему изобретению могут применяться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, приводятся иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа если иное явным образом не следует из контекста. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем

документе имеют значения, в общем случае подразумеваемые специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

[0210] Во всех разделах настоящего документа имеются ссылки на различные патенты, патентные заявки и публикации. Описания указанных патентов, патентных заявок и публикаций полностью включены в настоящее описание посредством ссылок для более полного описания уровня техники, известного специалистам в данной области техники на дату составления настоящего описания. В случае какого-либо противоречия между указанными патентами, патентными заявками и публикациями, и указанным описанием, последнее будет иметь преимущественную силу.

[0211] Для удобства некоторые термины, используемые в настоящем описании, примерах и формуле изобретения, собраны в данном разделе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, в общем случае подразумеваемые специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Исходное определение, приведенное для группы или термина в настоящем описании, применимо к указанной(ому) группе или термину в любых разделах настоящего описания, индивидуально или в составе другой группы, если не указано иное.

[0212] Соединения согласно настоящему описанию включают все и любые возможные изомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли. Соответственно, термины «соединение», «соединений», «экспериментальное соединение» или «экспериментальные соединения» в настоящем описании относятся к соединениям согласно настоящему описанию, а также всем и любым возможным их изомерам, стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам и фармацевтически приемлемым солям.

Определения

[0213] Термин «алкил» в настоящем документе относится к алкилу с неразветвленной цепью, при этом длина алкильной цепи указывается в виде численного диапазона. Согласно примерам вариантов реализации «алкил» относится к алкильной цепи, соответствующей данному выше определению, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (т.е. C1-C6-алкил). Примеры алкильной группы включают, не ограничиваясь перечисленными, метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил.

[0214] Термин «разветвленный алкил» в настоящем документе относится к алкильной цепи, отличающейся наличием точки ветвления цепи, и общее число атомов углерода в указанной цепи указывается в виде численного диапазона. Согласно примерам вариантов реализации «разветвленный алкил» относится к алкильной цепи, соответствующей данному выше определению, содержащей от 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода (т.е. разветвленный C3-C8-алкил). Примеры разветвленной алкильной группы включают, не ограничиваясь перечисленными, изо-пропил, изо-бутил, вторичный бутил, и третичный бутил, 2-пентил, 3-пентил, 2-гексил и 3-гексил.

[0215] Термин «алкокси» в настоящем документе относится к -O-(алкилу), при этом «алкил» соответствует приведенному выше определению.

[0216] Термин «разветвленный алкокси» в настоящем документе относится к -O-(разветвленному алкилу), при этом «разветвленный алкил» соответствует приведенному выше определению.

[0217] Термин «алкилен» в настоящем документе относится к алкильному фрагменту, расположенному между двумя другими атомами. Согласно примерам вариантов реализации «алкилен» относится к алкильному фрагменту, соответствующему данному выше определению, содержащему 1, 2 или 3 атома углерода. Примеры алкиленовой

группы включают, не ограничиваясь перечисленными, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Согласно примерам вариантов реализации алкиленовые группы являются разветвленными.

[0218] Термин «алкинил» в настоящем документе относится к углеродной цепи, содержащей одну углерод-углеродную тройную связь. Согласно примерам вариантов реализации «алкинил» относится к углеродной цепи согласно описанию выше, содержащей 2 или 3 атомов углерода (т.е. C2-C3-алкинил). Примеры алкинильной группы включают, не ограничиваясь перечисленными, этин и пропин.

[0219] Термин «арил» в настоящем документе относится к циклическому углеводороду, кольцо которого характеризуется делокализованными л-электронами (ароматичностью), обобществленными между членами кольца, число кольцевых атомов которого указывается в виде численного диапазона. Согласно примерам вариантов реализации «арил» относится к циклическому углеводороду согласно данному выше описанию, содержащему 6, 7, 8, 9, или 10 кольцевых атомов (т.е. C6-C10-арил). Примеры арильной группы включают, не ограничиваясь перечисленными, бензен, нафтаден, тетралин, инден и индан.

[0220] Термин «циклоалкил» или «карбоцикл» в настоящем документе относится к моноциклическому насыщенному углеродному кольцу, число кольцевых атомов которого указывается в виде численного диапазона. Согласно примерам вариантов реализации «циклоалкил» или «карбоцикл» относится к углеродному кольцу, соответствующему данному выше определению, содержащему 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов (т.е. к C3-C8-циклоалкилу). Примеры циклоалкильной группы включают, не ограничиваясь перечисленными, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[0221] Термин «галоген» или «гало» в настоящем документе относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[0222] Термин «гетероцикл» или «гетероцикл» в настоящем документе относится к циклическому углеводороду, отличающемуся тем, что по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой O, N или S, и число кольцевых атомов которого указывается в виде численного диапазона. Гетероциклические фрагменты согласно определению в настоящем документе содержат C- или N-содержащие связывающие участки, посредством которых гетероциклическое кольцо соединяется с соседним фрагментом. Например, согласно некоторым вариантам реализации кольцевой атом N гетероциклила представляет собой связывающий атом гетероциклического фрагмента. Согласно примеру варианта реализации «гетероцикл» относится к моно- или бициклическому углеводороду, содержащему 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов (т.е. C4-C8-гетероциклилу). Примеры гетероциклической группы включают, не ограничиваясь перечисленными, азиридин, оксиран, тииран, азетидин, оксетан, тиепан, пирролидин, тетрагидрофуран, пиран, тиопиран, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S-диоксид, оксазолин, тетрагидротиофен, пиперидин, тетрагидропиран, тиан, имидазолидин, оксазолидин, тиазолидин, диоксолан, дитиолан, пиперазин, оксазин, дитиан, диоксан и 7-оксабицикло[2.2.1]гептан.

[0223] Термин «гетероарил» в настоящем документе относится к циклическому углеводороду, по меньшей мере один из кольцевых атомов которого представляет собой O, N, или S, кольцо которого характеризуется делокализованными π -электронами (ароматичностью), обобществленными между членами кольца, и число кольцевых атомов которого указывается в виде численного диапазона. Гетероарильные фрагменты согласно определению в настоящем документе содержат C- или N-содержащие

связывающие участки, посредством которых гетероарильное кольцо соединяется с соседним фрагментом. Например, согласно некоторым вариантам реализации кольцевой атом N гетероарила представляет собой связывающий атом гетероарильного фрагмента. Согласно примерам вариантов реализации «гетероарил» относится к циклическому

5 углеводороду согласно описанию выше, содержащему 5 или 6 кольцевых атомов (т.е. к C5-C6-гетероарилу). Примеры гетероарильной группы включают, не ограничиваясь перечисленными, пиррол, фуран, тиен, оксазол, тиазол, изоксало, изотиазол, имидазол, пиразол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин и триазин.

10 [0224] Термин «спиробициклоалкил» относится к бициклической насыщенной системе углеродных колец, в которой два кольца соединены всего одним атомом.

Спиробициклоалкильные кольца происходят, не ограничиваясь перечисленными, из спиро[2.2]пентанила, спиро[2.3]гексанила, спиро[2.4]гептанила, спиро[3.3]гептанила, спиро[2.5]октанила, спиро[3.4]октанила, спиро[2.6]нонанила, спиро[3.5]нонанила, спиро

15 [4.4]нонанила, спиро[2.7]деканила, спиро[3.6]деканила, спиро[4.5]деканила, спиро[3.7]ундеканила, спиро[4.6]ундеканила, спиро[5.5]ундеканила, спиро[4.7]додеканила и спиро [5.6]додеканила.

[0225] Термин «замещенный» в отношении фрагмента в настоящем документе относится к дополнительному заместителю, присоединенному к указанному фрагменту

20 в любом приемлемом положении указанного фрагмента. Если не указано иное, фрагменты могут быть связаны через атом углерода, азота, кислорода, серы или любой другой приемлемый атом.

[0226] Термин «соли» в настоящем документе охватывает фармацевтически приемлемые соли, обычно используемые для получения солей щелочных металлов со

25 свободными кислотами и солей присоединения со свободными основаниями. Природа соли не имеет критического значения, при условии, что она фармацевтически приемлема. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры фармацевтических солей приведены в источнике: Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds. Handbook

30 of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Конкретные неограничивающие примеры неорганических кислот представлены соляной, бромистоводородной, йодистоводородной, азотной, угольной, серной и фосфорной кислотой. Подходящие органические кислоты включают, без

35 ограничения, алифатические, циклоалифатические, ароматические, ариалифатические и гетероциклические-содержащие карбоновые кислоты и сульфоновые кислоты, например, муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антралиловую,

40 мезиловую, стеариновую, салициловую, n-гидроксibenзойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (памоевую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензенсульфоновую, пантотеновую, толуолсульфоновую, 2-гидроксиэтансульфоновую, сульфаниловую, циклогексиламиносульфоновую, альгеновую, 3-гидроксимасляную, галактаровую или галактуроновою кислоту. Подходящие фармацевтически приемлемые

45 соли содержащих свободные кислоты соединений, раскрытые в настоящем документе, включают, без ограничения, соли металлов и органические соли. Примеры солей металлов включают, не ограничиваясь перечисленными, подходящие соли щелочных металлов (группа Ia), щелочноземельных металлов (группа IIa) и других физиологически

приемлемых металлов. Такие соли могут быть получены с алюминием, кальцием, литием, магнием, калием, натрием и цинком. Примеры органических солей могут быть получены из первичных аминов, вторичных аминов, третичных аминов и четвертичных солей аммония, например, трометамин, диэтиламина, тетра-N-метиламмония, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, меглумин (N-метилглюкамина) и прокаина.

[0227] Термины «вводить» или «введение» в настоящем документе относятся либо к непосредственному введению субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, либо к введению композиции.

[0228] Термин «носитель» в настоящем документе охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители, означая материал, композицию или основу, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в перенесении или транспорте фармацевтического агента из одного органа или участка организма в другой орган или участок организма.

[0229] Термин «расстройство» в настоящем описании означает и используется взаимозаменяемо с терминами «заболевание», «состояние» или «болезнь», если не указано иное.

[0230] Термины «эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, которое при введении субъекту способно уменьшать симптом расстройства у субъекта. Фактическое количество, которое включает «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», варьирует в зависимости от ряда условий, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, конкретного подлежащего лечению расстройства, тяжести указанного расстройства, размера и состояния здоровья пациента и путей введения. Медицинский специалист легко сможет определить подходящее количество с применением известных в медицине способов.

[0231] Термины «выделенный» и «очищенный» в настоящем документе относятся к компоненту, отделенному от других компонентов реакционной смеси или природного источника. Согласно определенным вариантам реализации выделенный продукт содержит по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 98% соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения по массе.

[0232] Выражение «фармацевтически приемлемый» в настоящем документе относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам которые подходят, в рамках здоровой медицинской оценки, для использования в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным отношением польза/риск.

[0233] В настоящем документе термины «пациент» или «субъект» включают, без ограничения, человека или животное. Примеры животных включают, не ограничиваясь перечисленными, млекопитающих, таких как мышь, крыса, морская свинка, собака, животное семейства кошачьих, лошадь, корова, свинья, обезьяна, шимпанзе, бабуин или макак-резус.

[0234] Термины «лечение» и «лечить» предусматривают включение полного спектра вмешательств в отношении ракового заболевания, которым страдает пациент, например, введение активного соединения для облегчения, замедления или обращения одного или большего числа симптомов, и задержки прогрессирования ракового заболевания, даже если указанное раковое заболевание фактически не устраняется. Лечение может представлять собой излечение, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение расстройства.

[0235] Структурные, химические и стереохимические определения в целом взяты из рекомендаций IUPAC, в частности, из «Глоссария терминов физической органической химии» (Рекомендации IUPAC 1994 г.) из обзора Müller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, pp.1077-1184, и «Основных терминов стереохимии» (Рекомендации IUPAC 1996 г.) из обзора Moss, G.P. Pure Appl. Chem. 1996, 68, pp. 2193-2222.

[0236] Атропоизомеры определены как подкласс конформеров, которые могут быть выделены как самостоятельные химические агенты, полученные путем ограниченного вращения относительно одинарной связи.

[0237] Региоизомеры, или структурные изомеры определены как изомеры, включающие одни и те же атомы, расположенные в разном порядке.

[0238] Энантиомеры определены как изомеры из пары молекулярных объектов, являющихся зеркальными отображениями друг друга и не совпадающих при наложении.

[0239] Диастереоизомеры или диастереоизомеры определены как стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами. Диастереоизомеры или диастереоизомеры представляют собой стереоизомеры, не соотносящиеся как зеркальные отображения.

Диастереоизомеры характеризуются различиями физических свойств, и некоторыми различиями химических свойств в отношении как ахиральных, так и хиральных реагентов.

[0240] Термин «таутомер» в настоящем документе относится к соединениям, образующихся в результате явления, при котором протон одного атома молекулы перемещается к другому атому. См. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4th Ed., John Wiley & Sons, pp. 69-74 (1992). Таутомерия определена как изомерия общей формы



где изомеры (называемые таутомерами) легко взаимопревращаемы; атомы, соединяющие группы X, Y и Z, как правило, представляют собой любой из C, H, O, или S, а G представляет собой группу, которая при изомеризации становится электрофугом или нуклеофугом. Наиболее распространенный случай, когда электрофуг представляет собой H⁺, также известен как «прототропия». Таутомеры определены как изомеры, возникающие в результате таутомерии, независимо от того, являются ли изомеры изолируемыми.

[0241] Примеры соединений согласно настоящему изобретению предпочтительно входят в состав фармацевтической композиции с фармацевтически приемлемым носителем и вводятся разнообразными способами. Предпочтительно, композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

[0242] Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль может быть получено(а) с применением различных процедур, известных в данной области техники,

а также описанных ниже. Конкретные этапы синтеза могут сочетаться в различных способах получения соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей.

[0243] Соединения, используемые в качестве исходных материалов при синтезе соединений формулы Ia, хорошо известны и, в случае отсутствия их в продаже, легко могут быть синтезированы с использованием конкретных представленных источников и стандартных процедур, обычно используемых специалистами в данной области техники или описанных в общих справочных текстах.

[0244] Примеры известных процедур и способов включают описанные в общих справочных текстах, таких как: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, и т.д., и цитируемые в них источники.

[0245] Для наименования структур промежуточных продуктов и примеров соединений использовали ChemDraw версии 10 или 12 (CambridgeSoft Corporation, Кембридж, Массачусетс).

[0246] В настоящем документе используются перечисленные ниже сокращения, имеющие следующие значения: «АДФ» представляет собой аденозиндифосфат, «АТФ» представляет собой аденозинтрифосфат, «конц.» - концентрированный, «КДИ» представляет собой 1,1'-карбонилдиимидазол, «ДБУ» представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, «ДХЭ» представляет собой 1,2-дихлорэтан, «ДХМ» представляет собой дихлорметан, «ДИЭА» представляет собой N,N-диизопропилэтиламин, «ДМА» представляет собой N,N-диметилацетамид, «ДМАП» представляет собой 4-(диметиламино)пиридин, «ДМФ» представляет собой N,N-диметилформамид, «ДФФФ» представляет собой 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, «ДМСО» представляет собой диметилсульфоксид, «ДФФА» представляет собой дифенилфосфорилазид, «ЭДК» представляет собой гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, «ЭСИ» представляет собой ионизацию в электроспрее, «Et₂O» представляет собой диэтиловый эфир, «EtOAc» представляет собой этилацетат, «EtOH» представляет собой этанол, «GST» представляет собой глутатион-S-трансферазу, «ч» означает «час» или «часы», «Hex» представляет собой гексан, «ГОБТ» представляет собой 1-гидроксibenзотриазол, «IC₅₀» представляет собой полумаксимальную ингибирующую концентрацию, «ИПС» относится к изопропиловому спирту, «LiHMDS» представляет собой литий бис(триметилсилил)амид, «MeCN» представляет собой ацетонитрил, «MeOH» представляет собой метанол, «Me₄tBuXPhos» представляет собой ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, «МГц» означает «мегагерц», «мин» - минута или минуты, «МС» означает «масс-спектрометрия», «МТБЭ» представляет собой метил-трет-бутиловый эфир, «НАДН» представляет собой никотинамидадениндинуклеотид, «NBS» представляет собой N-бромсукцинимид, «ЯМР» означает ядерный магнитный резонанс, «ФСБ» представляет собой забуференный фосфатом солевой раствор, «Pd/C» представляет собой палладий на угле, «Pd(OAc)₂» представляет собой ацетат палладия(II), «Pd₂(ДБА)₃» представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), «Pd(PPh₃)₂Cl₂» представляет собой дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) «Pd(PPh₃)₄» представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), «пет-эфир» представляет собой

петролейный эфир, «преп-ВЭЖХ» означает «препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография», «преп-ТСХ» означает «препаративная тонкослойная хроматография», «КТ» означает «комнатная температура», также известная как «температура окружающей среды», что следует понимать как нормальную

5 лабораторную температуру в диапазоне 15-25°C, «насыщ.» - насыщенный, «трет-бутил-X-Phos» представляет собой 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, «ТБАФ» представляет собой тетрабутиламмония фторид, «ТБТУ» представляет собой О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурионий тетрафторборат, «ТЭА» представляет собой триэтиламин, «ТФК» представляет собой трифторуксусную кислоту, «ТГФ»
10 представляет собой тетрагидрофуран, «Tris» представляет собой трис(гидроксиметил)аминометан, «Xantphos» представляет собой 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и «X-Phos» представляет собой 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Общие химические структуры

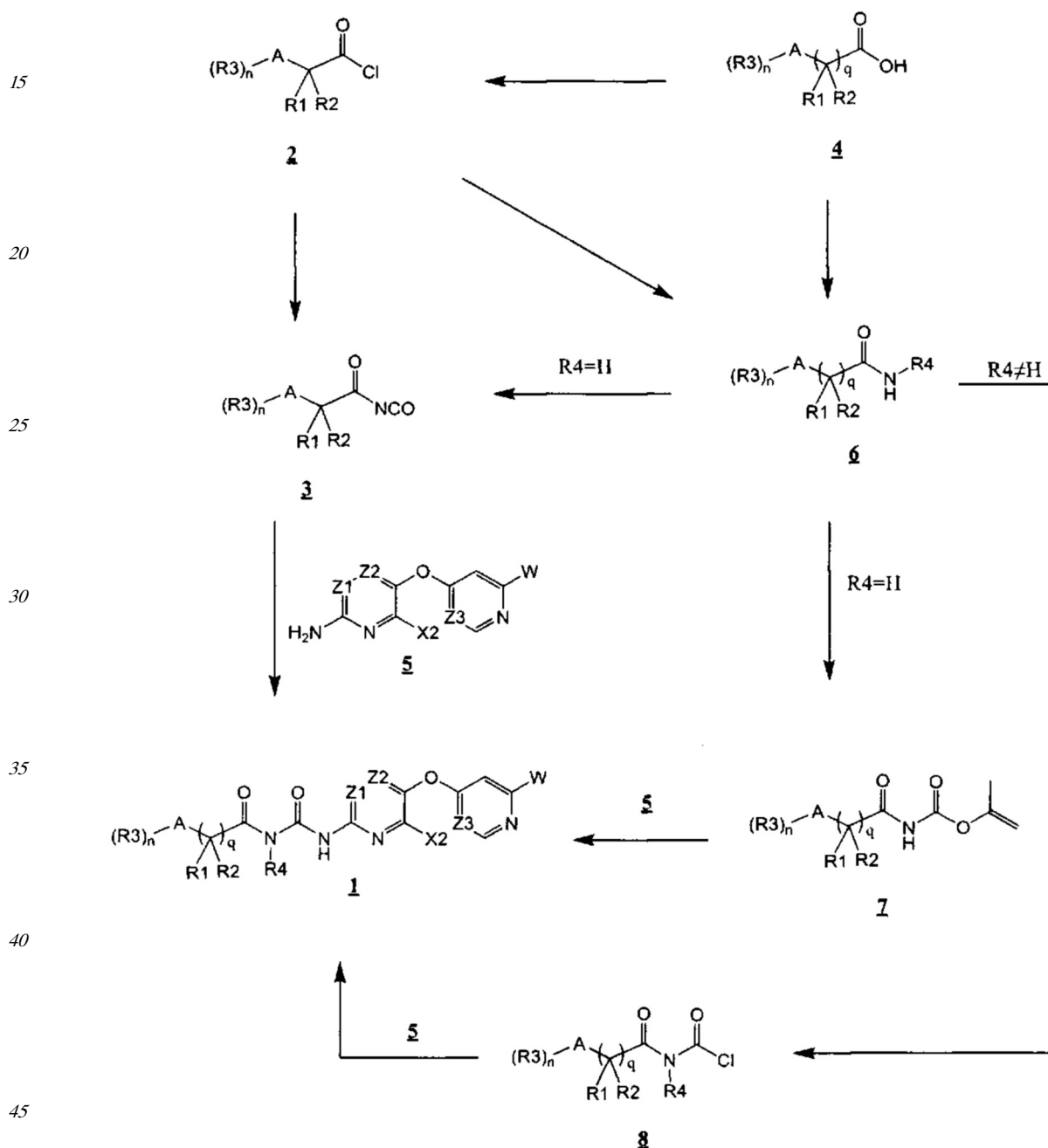
15 [0247] Соединения формулы I получают с применением общих методов синтеза, проиллюстрированных приводимыми ниже схемами и дополняющими примерами. В данной области техники хорошо известны подходящие реакционные условия для этапов указанных схем, и подходящие замены для растворителей и реагентов знакомы
20 специалистам в данной области техники. Специалистам в данной области техники будет понятно, что промежуточные продукты синтеза могут быть выделены и/или очищены с помощью хорошо известных техник, если это необходимо или желательно, и что возможно применение различных промежуточных продуктов непосредственно для
25 последующих этапов синтеза с незначительным очищением или без очищения. Далее, специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях порядок введения фрагментов не является критическим важным. Конкретный порядок
этапов, необходимых для получения соединений формулы I, зависит от конкретного синтезируемого соединения, исходного соединения и относительной лабильности
замещаемых фрагментов, как хорошо известно специалисту в области химии. Все заместители, если не указано иное, соответствуют приведенному выше широкому
30 определению.

[0248] Соединения формулы I могут содержать -NH- или -ОН-фрагменты в положениях R1, R2, R3 и W. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях может быть целесообразным применение аминной или
гидроксильной защитной группы во время синтеза для временной маскировки одного
35 или нескольких -NH- или -ОН-фрагментов. Указанная защитная группа может быть удалена из любого последующего промежуточного продукта, что приводит к синтезу соединения 1, с применением стандартных обеспечивающих удаление указанной
защитной группы условий, знакомых специалистам в данной области техники. В тех случаях, когда это не указано на схеме, специалистам в данной области техники будет
40 понятно, что фрагменты R1, R2, R3 и W, представленные на схемах ниже, могут необязательно содержать стандартные аминные или гидроксильные защитные группы, которые могут быть удалены в любое подходящее время в процессе синтеза.

[0249] Соединения 1 согласно настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 1. Согласно одному варианту реализации проводят реакцию N-ацилизоцианатов формулы 3 с амином 5, как правило, в присутствии основания, такого
45 как триэтиламин или пиридин, с получением соединения 1 (R4=H). Изоцианат 3 получают из хлорангидрида 2 путем реакции с цианатом серебра, или, как вариант, из амида 6 (R4=H) путем реакции с оксалилхлоридом. Если 2 и 6 не являются коммерчески

доступными, они могут легко быть получены из кислоты 4 стандартными методами. Согласно другому варианту реализации соединение 1 ($R_4=H$) может быть получено путем реакции N-ацилкарбамата 7 с амином 5 в присутствии основания, например, N-метилпирролидина, как правило, при повышенной температуре, например, при 50-80°C.

Карбамат 7 получают из амида 6 ($R_4=H$) путем обработки сильным основанием, например, бис(триметилсилил)амидом лития, и гашением полученного аниона изопропенилхлорформиатом с получением 7. Согласно другому варианту реализации соединения 1 ($R_4 \neq H$) получают путем реакции карбонилхлорида 8 ($R_4 \neq H$) с общим амином 5. Промежуточный продукт 8 получают из амида 6 ($R_4 \neq H$) путем реакции с фосгеном или т.п. Специалистам в данной области техники будет понятно, что промежуточные продукты согласно схеме 1 могут быть выделены или могут быть получены и использованы *in situ*.



[0250] Схема 2 иллюстрирует альтернативное получение соединений формулы 1

посредством реакции промежуточного продукта **10** с М-В (**11**), где W представляет собой арильный или гетероарильный фрагмент и М представляет собой борную кислоту, боронатный сложный эфир, триалкилстаннильный фрагмент или другой фрагмент, способный переносить W-фрагмент в переходной катализируемой металлом реакции кросс-сочетания. Условия для преобразования **10** в **1** зависят от природы W-фрагмента, но обычно включают применение палладиевых катализаторов, например $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{Pd}_2(\text{ДБА})_3$, необязательно в присутствии дополнительных лигандов, например, Xantphos. Общие условия для реализации указанного преобразования (включая реакции сочетания Сузуки и Стилла) хорошо известны специалистам в данной области техники.

Промежуточный продукт **10** можно легко получить в результате реакции промежуточного продукта **9** с изоцианатом **3** или карбаматом **7**, согласно описанию выше на схеме 1.

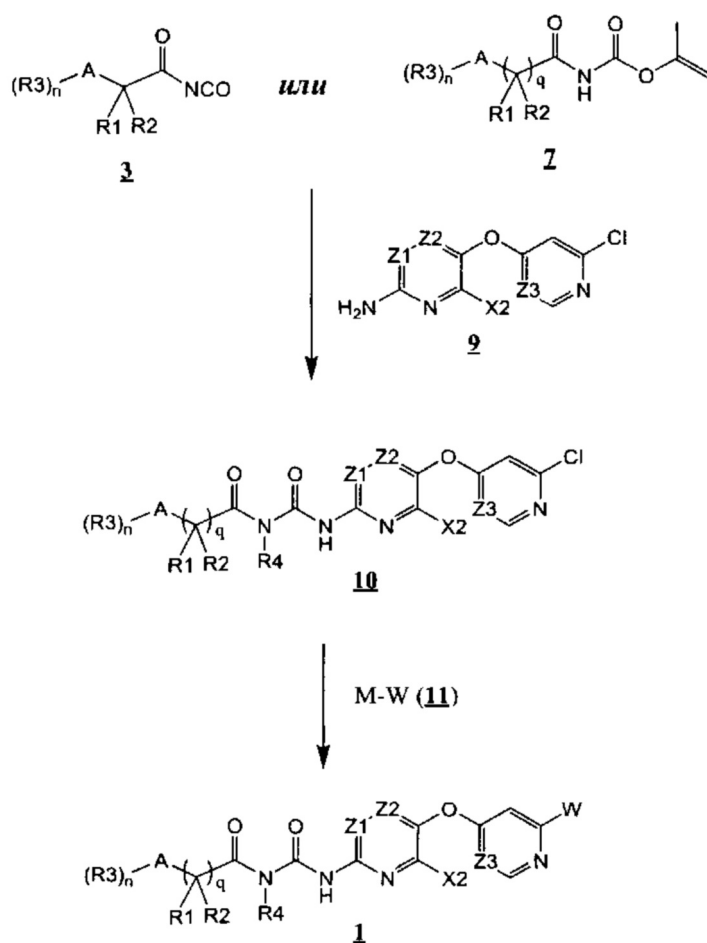


Схема 2

[0251] Общие амины **5** и **9** могут быть синтезированы в соответствии с общеизвестными специалистами в данной области техники методами, как показано на схеме 3. Согласно одному варианту реализации амин **9** может быть получен непосредственно путем реакции **12** с дихлоридом **13**. Подходящие условия включают сочетание **12**, **13** и трет-бутоксид калия и нагревание в растворителе, например, диметилацетамиде, и нагревание указанной смеси при температуре 80-120°C. Согласно другому варианту реализации амин **9** может быть получен в форме нитросоединения **16** путем восстановления в стандартных условиях, например, путем обработки цинковой пылью в присутствии хлорида аммония или посредством гидрогенизации над никелем

Реня. Нитросоединение 16, в свою очередь, получают путем реакции 15 с соединением 14, где Y представляет собой галид. Подходящие условия для реализации указанного преобразования включают сочетание 15 и 14 с основанием, например, карбонатом калия, и нагревание указанной смеси при температуре 80-120°C в растворителе, таком как диметилформамид, для обеспечения образования простого эфира. Согласно другому варианту реализации нитросоединение 16 получают посредством реакции 18 с дихлоридом 13. Согласно одному варианту реализации, по аналогии со схемой 2, дальнейшее преобразование 9 в 5 осуществляют посредством реакции 9 с реагентом М-В (11), где М представляет собой триалкилстанил, или борную кислоту, или боронатный сложный эфир. Условия преобразования 9 в 5 зависят от природы W-фрагмента, однако обычно включают применение палладиевых катализаторов, как далее проиллюстрировано на прилагаемых примерах. Согласно другому варианту реализации промежуточный продукт 16 может сначала быть преобразован в промежуточный продукт 17. Дальнейшее восстановление нитрогруппы 17 дает общий амин 5.

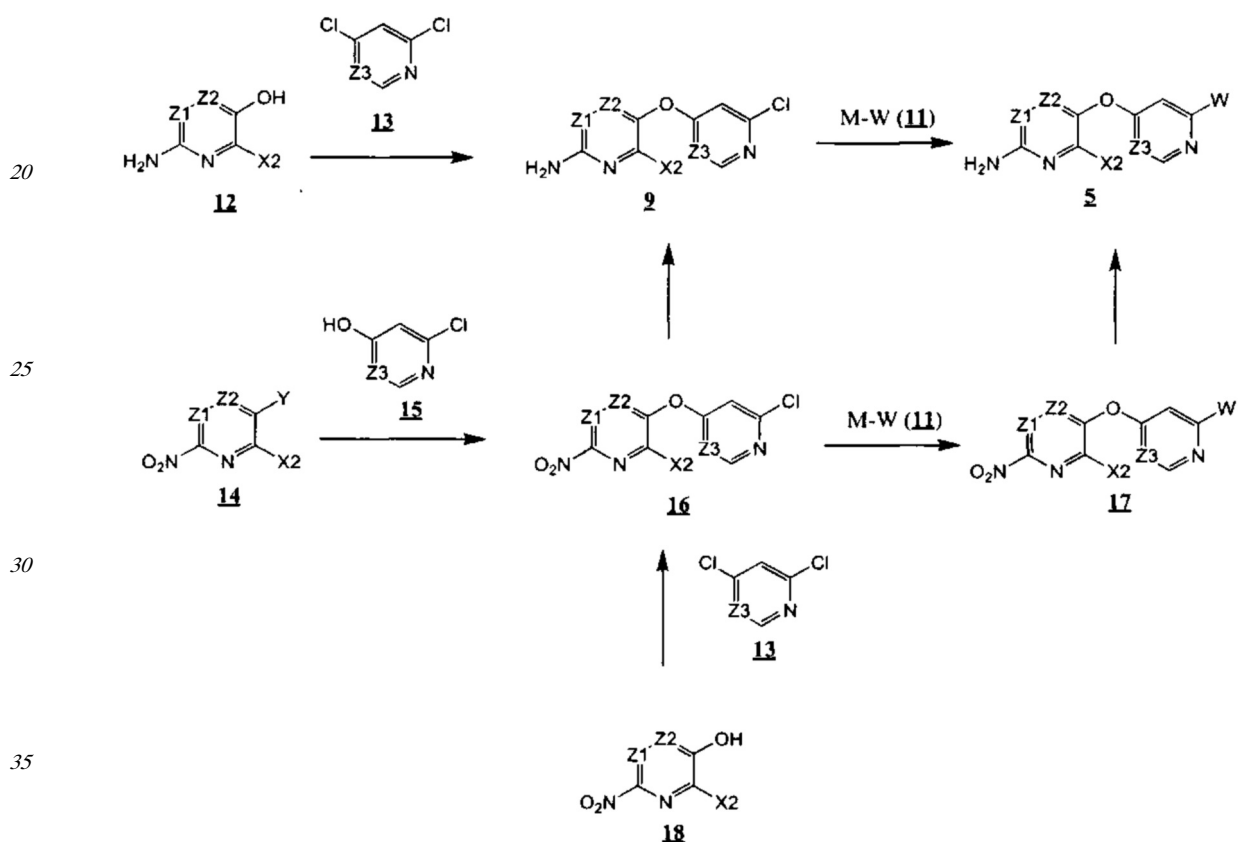


Схема 3

[0252] Схема 4 иллюстрирует синтез амина 25, варианта общего амина 5, где W представляет собой изоксалол-5-ил. Реакция амина 9 с триметилсилилацетиленом (19) в присутствии палладиевого катализатора дает 20. Удаление триметилсилильной группы дает 21. Преобразование 21 в изоксалол 25 осуществляют путем [3+2] циклоприсоединения реагента, полученного из оксима 24, N-хлорсукцинимид и триэтиламина. Как вариант, амин 25 может быть получен путем восстановления нитрофрагмента 26, которое, в свою очередь, может быть получено с помощью аналогичной последовательности реакций, начиная с нитрохлорида 16.

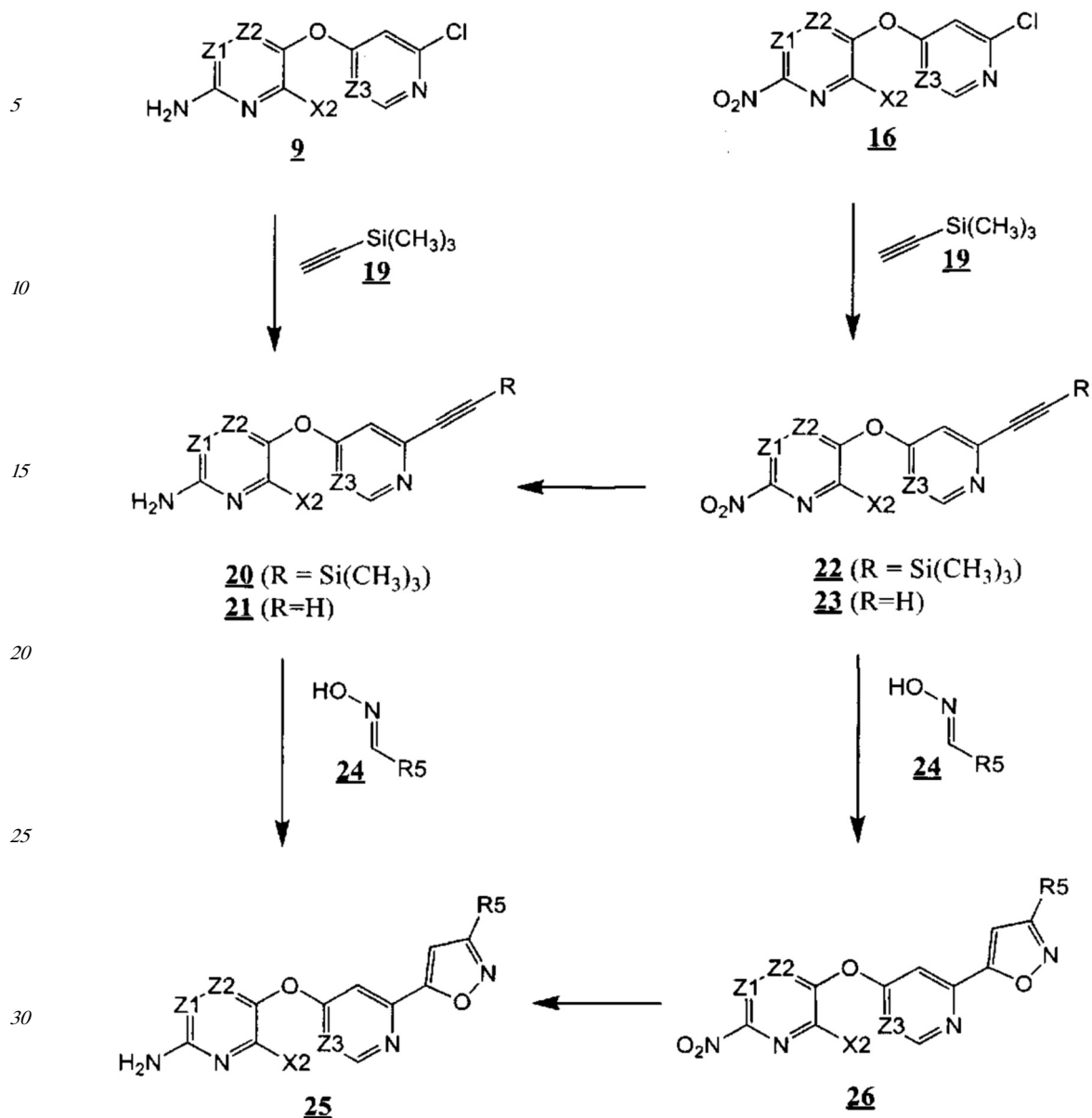


Схема 4

[0253] С применением синтетических процедур и способов, описанных в настоящем документе, и способов, известных специалистам в данной области техники, получали следующие соединения: транс-3-фтор-3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамид, 3,3-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропанамид, N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид, 3,3-диметил-N-((5-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид, транс-4-метил-N-((6-метил-5-

((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклогексанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-
 метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-
 5 (трифторметил)циклопропил)пропанамид, 4,4-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-
 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамид,
 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамид, 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(3-
 метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 10 циклобутанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-оксоциклобутанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-
 метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклогексанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, N-((6-метил-5-((
 15 (2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклобутанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид, 2-метокси-N-((6-метил-5-((2-
 (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамид, 2-
 метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 20 ацетамид, 3,3-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-
 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, N-((5-((2-(1-
 метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, 4-
 метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 25 карбамоил)бутанамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)пиваламид, 1-циано-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 1-циано-N-((6-метил-5-((2-
 (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамид, 2-циано-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-
 30 ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, 2-циано-2-метил-N-((5-
 (2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид,
 N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)спиро
 [3.3]гептан-2-карбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-
 35 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)
 циклопропанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид, 3,3,3-
 трифтор-2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)пропанамид, 3,3,3-трифтор-2,2-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-
 40 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((6-метил-5-
 ((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)адамантан-
 1-карбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)адамантан-1-карбоксамид, N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2-(1-(тридейтерометил)-1Н-пиразол-
 4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, N-((6-метил-5-((2-(1-
 45 (тридейтерометил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 изобутирамид, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, транс-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-

4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-(трифторметил) циклогексанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-1Н-пиразол-4-ил) пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид, транс- N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4- (трифторметил)циклогексанкарбоксамид, 2-циклогексил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамид, 4,4,4-трифтор- 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин- 2-ил)карбамоил)бутанамид, 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол- 4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил) ацетамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2- ил)карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4- ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 1-метил-N- ((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) циклопропанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил) окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(1- метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) циклопропанкарбоксамид, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'- бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, 3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)оксетан-3-карбоксамид, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси) пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-(трифторметокси)бутанамид, N-((5-((2- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил) пиваламид, N-((5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2- ил)карбамоил)изобутирамид, 2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-((5-((2-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамид, 2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси) пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4- ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) циклогексанкарбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси) пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 2,2-диметил-N-((6- метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) бутанамид, N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) пиваламид, N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) изобутирамид, 2-метокси-2-метил-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин- 2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2- ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси) пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамид, N-((5-((2-(4-(1- метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) пиваламид, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин- 2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид,

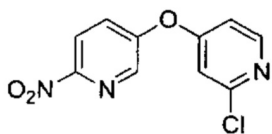
N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 изобутирамид, N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пиваламид, K-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-
 5 (ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-
 (трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-
 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-
 карбоксамид, N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 10 карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, 1-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-
 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамид,
 N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 изобутирамид, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 15 тетрагидрофуран-3-карбоксамид, N-((5-((2-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)пиваламид, 2-метокси-2-метил-N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-
 4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, 1-метил-N-((6-метил-5-
 ((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклобутанкарбоксамид, N-((5-((2-(оксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламид, N-((5-((6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-
 20 2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2'-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((6-метил-5-((2'-морфолино-[2,4'-бипиридин]-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-
 ((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((5-((2-
 (2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамид, N-((5-
 25 ((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид,
 N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопентанкарбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)циклобутанкарбоксамид, N-((6-метил-5-
 (2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-
 30 (трифторметил)циклобутанкарбоксамид, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-
 имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((6'-
 (метиламино)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-
 ((6'-амино-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((6'-
 35 циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-
 ((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамид, N-((6-
 метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламид, N-((5-((6'-циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-
 40 ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид,
 3-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)оксетан-3-карбоксамид, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-
 5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, 1-метил-N-((5-((6'-метил-
 [2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, N-((5-
 45 ((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-
 3-карбоксамид, N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, N-

((6-метил-5-((2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламид, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2'-метил-
 [2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, 1-метил-N-((5-((2-(2-
 5 метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамид, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 2-этокси-2-метил-N-((5-
 ((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид,
 2-этокси-2-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 10 карбамоил)пропанамид, N-((5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламид, 1-метокси-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 2-этокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-
 1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((5-((2-
 (4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамид,
 15 N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-
 1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((6-метил-5-((2-(тиазол-
 5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, 2-метокси-2-метил-N-((5-
 ((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид,
 20 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-
 1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамид, 1-метил-N-((6-метил-
 5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)
 25 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(4-
 метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло-
 экзо-[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, N(5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамид, N-((5-((2-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид, N-((4,6-
 30 диметил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 -2-метокси-2-метилпропанамид, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-
 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-метоксициклопропанкарбоксамид, N-((6-метил-5-
 ((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-
 2Н-пиран-4-карбоксамид, 1-метокси-N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-
 35 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 1-метокси-N-((6-метил-5-
 ((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамид, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-
 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, 2-метокси-2-метил-N-((6-
 метил-5-((2-(3-метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-л)карбамоил)
 40 пропанамид, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-л)карбамоил)циклобутанкарбоксамид, N-((4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-
 имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, 1-метокси-N-
 ((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопентанкарбоксамид, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 45 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид, N-((5-((2-(2-
 метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, 4-метил-
 N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)

пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид, 1-метокси-N-
 (5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопентанкарбоксамид, 1-метокси-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид, N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)
 5 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 4-
 метил-N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 4-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 2-метокси-
 2-метил-N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 10 пропанамид, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)пропанамид, 2-этокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, 1-метокси-N-((4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-
 имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид,
 4-метил-N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 15 тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 2-метокси-2-метил-N-((4-метил-5-((2-(4-метил-
 1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид, N-((4,6-
 диметил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 -4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(3-
 метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 20 циклопентанкарбоксамид, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, 1-метокси-
 N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопентанкарбоксамид, N-((5-((2-(2-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 25 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид, N-((5-((2-(1Н-1,2,3-
 триазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, N-((5-
 (2-(1-аллил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-
 2-метилпропанамид, N-((5-((2-(2-изопропил-1Н-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-
 30 4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)карбамоил)пиваламид, 4-метил-N-((5-((2-(1-
 метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-
 пиран-4-карбоксамид, N-((5-((2-(1-этил-2-изопропил-1Н-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид, и N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-
 4-ил)окси)пиразин-2-ил)карбамоил)пиваламид.

Примеры

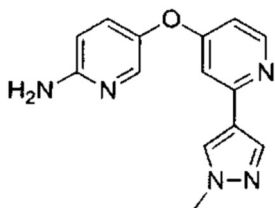
[0254] Настоящее описание дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже
 примерами, которые не должны толковаться как ограничивающие объем или сущность
 раскрываемого изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе.
 Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов
 40 реализации, и не подразумевают какого-либо ограничения объема раскрываемого
 изобретения. Следует также понимать, что возможно обращение к различным другим
 вариантам реализации, модификациям и эквивалентам, которые могут быть предложены
 специалистами в данной области техники без отступления от сути настоящего
 изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.



5

Пример A1: Раствор 5-бром-2-нитропиридина (15 г, 73,9 ммоль) в ДМФ (300 мл) барботировали Ar, обрабатывали Cs₂CO₃ (48,2 г, 148 ммоль) и 2-хлор-4-
 10 гидроксипиридином (10,53 г, 81 ммоль), снова барботировали Ar и нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через слой силикагеля, тщательно промывали EtOAc, обрабатывали фильтрат 5% LiCl и перемешивали в течение ночи. Слои разделяли, водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого
 15 состояния. Остаток растворяли в EtOAc, обрабатывали 5% LiCl, перемешивали в течение 1 часа, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex). Материал суспендировали в МТБЭ, обрабатывали ультразвуком и полученное твердое вещество собирали
 20 фильтрацией с получением 2-хлор-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (6,06 г, 33%).
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,62 (д., J=2,4, 1 H), 8,43-8,39 (м., 2 H), 8,06 (д.д., J=8,8, 2,8 Гц, 1 H), 7,36 (д., J=2,0 Гц, 1 H), 7,23 (д.д., J=5,6, 2,0 Гц, 1 H); МС (ЭСИ) м/з: 252,0 (M+H⁺).

25



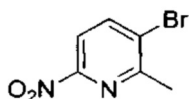
30

Пример A2: Суспензию согласно примеру A1 (14,38 г, 57,1 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (13,08 г, 62,9 ммоль) и Cs₂CO₃ (55,9 г, 171 ммоль) в ДМФ (150 мл) барботировали Ar, обрабатывали тетраakis
 (трифенилфосфин)палладием (0) [Pd(PPh₃)₄] (6,60 г, 5,71 ммоль), снова барботировали
 35 Ar и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали почти до сухости. Остаток обрабатывали EtOAc, промывали 5% LiCl (1х) и водный слой обратно экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические
 40 слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (12,28 г, 72%).
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,59 (д., J=2,8 Гц, 1 H), 8,49 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,41 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 8,29 (с., 1 H), 8,00 (д., J=0,7 Гц, 1 H), 7,97 (д.д., J=8,9, 2,8 Гц, 1 H), 7,44 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,97 (д.д., J=5,6,
 45 2,4 Гц, 1 H), 3,85 (с., 3 H); МС (ЭСИ) м/з: 298,1 (M+H⁺).

[0255] Смесь 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (11,88 г, 40,0 ммоль) и NH₄Cl (22,4 г, 419 ммоль) в EtOH (200 мл) и воде (200 мл) обрабатывали по частям железным порошком (22,4 г, 401 ммоль), перемешивали в

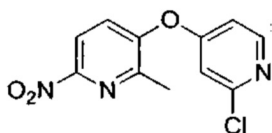
течение 0,5 ч, обрабатывали дополнительным NH_4Cl (22,4 г, 419 ммоль) и железным порошком (22,4 г, 401 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и промывали EtOAc и ДХМ. Фильтрат промывали водой, водный слой обратно экстрагировали ДХМ (4×),
 5 объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 5-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (6,4 г, 60%). МС (ЭСИ) m/z : 268,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10



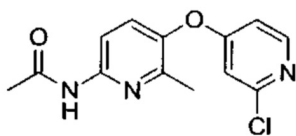
Пример А3: В раствор серной кислоты с температурой 0°C (125 мл) добавляли по
 15 каплям H_2O_2 (30%, 63,1 мл, 2058 ммоль), перемешивали в течение 15 минут, обрабатывали по каплям холодным раствором 6-амино-3-бром-2-пиколина (35 г, 187 ммоль) в серной кислоте (125 мл), оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение 4 ч. Смесь выливали на лед (1,2 кг) и полученное твердое вещество собирали
 20 фильтрацией, растворяли в ДХМ, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Водный фильтрат и промытые вещества объединяли, экстрагировали ДХМ (2×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния, очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) и объединяли с выделенным описанным выше образцом твердым
 25 веществом с получением 3-бром-2-метил-6-нитропиридина (25,59 г, 63%). МС (ЭСИ) m/z : 218,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30



Пример А4: Раствор вещества согласно примеру А3 (25,59 г, 118 ммоль), K_2CO_3 (48,9 г, 354 ммоль) и 2-хлор-4-гидрокси-пиридин (30,6 г, 236 ммоль) в ДМФ (160 мл) барботировали Ar , нагревали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали до КТ. Смесь
 35 обрабатывали водой и EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и промывали водой, EtOAc, затем ДХМ. Водный фильтрат экстрагировали EtOAc (2×) и органические экстракты объединяли с органическими фильтратами, промывали водой, затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и
 40 концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали МТБЭ, обрабатывали ультразвуком и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метил-6-нитропиридина (17,16 г, 55%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,38 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,95 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,29 (д., $J=2,3$ Гц, 1 Н), 7,16 (д.д., $J=5,7, 2,3$ Гц, 1 Н), 2,46 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 266,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

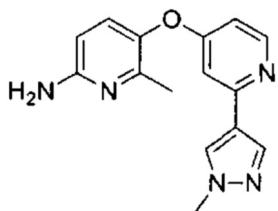
45



Пример А5: Раствор 3-гидрокси-2-метилпиридина (20,0 г, 183 ммоль) и Na_2CO_3 (38,8 г, 367 ммоль) в H_2O (320 мл) и MeOH (200 мл) обрабатывали I_2 (46,5 г, 183 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь подкисляли HCl (2 М), экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в 1:1 EtOAc/Hex , обрабатывали ультразвуком, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, обрабатывали ДХМ, твердое вещество собирали фильтрацией и объединяли с первым твердым веществом с получением 6-йод-2-метилпиридин-3-ол (20,5 г, 48%). МС (ЭСИ) m/z : 236,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0256] Смесь 6-йод-2-метилпиридин-3-ола (6,8 г, 28,9 ммоль), 2,4-дихлорпиридина (8,56 г, 57,9 ммоль) и K_2CO_3 (4,00 г, 28,9 ммоль) в ДМА (50 мл) нагревали при 110°C в течение 16 часов в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали H_2O , экстрагировали EtOAc (2х), и объединенные органические слои промывали H_2O , затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-йод-2-метилпиридина (7,35 г, 73%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭСИ) m/z : 346,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0257] Раствор 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-йод-2-метилпиридина (8,5 г, 24,53 ммоль) в диоксане (100 мл) барботировали аргоном, обрабатывали ацетамидом (5,07 г, 86 ммоль), Cs_2CO_3 (11,99 г, 36,8 ммоль), X-Phos (0,585 г, 1,226 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{ДБА})_3$ (1,123 г, 1,226 ммоль) и нагревали при 83°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc , твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали EtOAc , и фильтрат промывали H_2O , затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)ацетамид (3,8 г, 56%) в виде белесого твердого вещества. МС (ЭСИ) m/z : 278,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



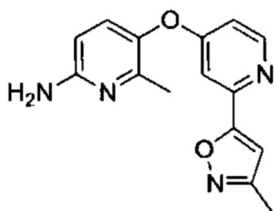
Пример А6: Способ 1: Раствор вещества согласно примеру А5 (3,83 г, 13,79 ммоль) в диоксане (50 мл) барботировали аргоном, обрабатывали раствором K_2CO_3 (3,81 г, 27,6 ммоль) в H_2O (10 мл), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразоле (3,44 г, 16,55 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,637 г, 0,552 ммоль) и нагревали при 80°C

в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали H_2O , экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали H_2O , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал

5 суспендировали в 3:2 EtOAc/Hex , обрабатывали ультразвуком, полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) и объединяли с выделенным твердым веществом с получением N-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)ацетамида (3,88 г, 87%) в виде твердого вещества
10 белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,60 (с., 1 H), 8,34 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 8,01 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,57 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,17 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,58 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,25 (с., 3 H), 2,08 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 324,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 [0258] Раствор N-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)ацетамида (3,88 г, 12,00 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали 2М HCl (30 мл, 60 ммоль), нагревали при 65°C в течение 6 ч, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Смесь обрабатывали H_2O , нейтрализовали твердым NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали соевым
20 раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в 3:2 EtOAc/Hex , обрабатывали ультразвуком и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (3,1 г, 92%) в виде твердого
вещества белого цвета. МС (ЭСИ) m/z : 282,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 [0259] Способ 2: Смесь вещества согласно примеру А8 (4,42 г, 18,76 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (5,07 г, 24,38 ммоль) и K_2CO_3 в диоксане (60 мл) и воде (15 мл) барботировали Ar , обрабатывали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,084 г, 0,938 ммоль), повторно продували аргоном и нагревали при 90°C в течение 6
30 ч. Реакцию охлаждали до КТ, обрабатывали насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc (3х). Органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали EtOAc (30 мл) и в течение непродолжительного времени обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества собирали
фильтрацией, промывали EtOAc (10 мл) и высушивали под вакуумом с получением
35 продукта (4,15 г, выход 79%) удовлетворительной чистоты согласно ЯМР. Указанный материал (4,15 г, 14,75 ммоль) растворяли в ТГФ (300 мл) и MeOH (15 мл) и обрабатывали тиол-модифицированным силикагелем (1,2 ммоль тиол/г, 4,92 г, 5,90 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов, фильтровали через слой
диатомовой земли и промывали EtOAc (300 мл) и ТГФ (400 мл). Фильтрат
40 концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали EtOAc (30 мл), твердое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOAc и высушивали под вакуумом при 80°C с получением 5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (3,6 г, выход 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,30 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,22 (с., 1 H), 7,93 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,17 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,10 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,49 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 6,34 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,93 (с., 2 H), 3,84 (с., 3 H), 2,06 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 282,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

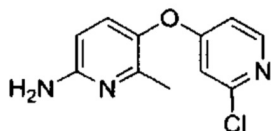


Пример А7: Раствор вещества согласно примеру А5 (0,35 г, 1,260 ммоль) в ДМФ (5 мл) барботировали аргоном, обрабатывали ТЭА (1 мл) триметилсилилацетиленом (0,531 мл, 3,78 ммоль), йодидом меди (I) (0,024 г, 0,126 ммоль) и дихлорбис (трифенилфосфин)палладием(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (0,088 г, 0,126 ммоль) и нагревали при 75°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали EtOAc и H₂O, и разделяли слои фильтрата. Водный слой экстрагировали EtOAc (1×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растворяли в MeOH (20 мл), обрабатывали K₂CO₃ (300 мг) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали EtOAc, обрабатывали ультразвуком, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали EtOAc, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-(5-((2-этинилпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)ацетида (102 мг, 30%) в виде твердого вещества светло-красного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,62 (с., 1 Н); 8,40 (д., J=5,8 Гц, 1 Н); 8,01 (д., J=8,8 Гц, 1 Н); 7,60 (д., J=6,0 Гц, 1 Н); 7,04 (д., J=2,5 Гц, 1 Н); 6,89 (д.д., J=5,8, 2,6 Гц, 1 Н); 4,34 (с., 1 Н); 2,22 (с., 3 Н); 2,07 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) м/з: 268,1 (M+H⁺).

[0260] Раствор N-хлорсукцинимид (0,153 г, 1,145 ммоль) в ДМФ (1 мл) обрабатывали ацетальдоксимом (0,068 г, 1,145 ммоль), перемешивали при КТ в течение 30 минут, затем добавляли к раствору N-(5-((2-этинилпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)ацетида (0,102 г, 0,382 ммоль) и ТЭА (0,5 мл) в ДМФ (1 мл) и нагревали при 60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали H₂O, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали H₂O, затем солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-(6-метил-5-((2-(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)ацетида (110 мг, 89%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,64 (с., 1 Н), 8,55 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,03 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,64 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,35 (д., J=2,5 Гц, 1 Н), 6,96 (м., 2 Н), 2,28 (с., 3 Н), 2,25 (с., 3 Н), 2,08 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) м/з: 325,1 (M+H⁺).

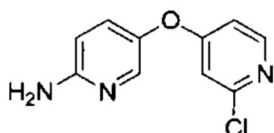
[0261] Смесь N-(6-метил-5-((2-(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)ацетида (0,11 г, 0,339 ммоль) и 2М HCl (1,696 мл, 3,39 ммоль) в ТГФ (3 мл) нагревали при 60°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc и H₂O, нейтрализовали NaHCO₃, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (1×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над

Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 6-метил-5-((2-(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (90 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,51 (д., J=5,7 Гц, 1 H); 7,26 (д., J=2,5 Гц, 1 H); 7,22 (д., J=8,7 Гц, 1 H); 6,95 (с., 1 H); 6,89 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H); 6,36 (д., J=8,7 Гц, 1 H); 6,00 (с., 2 H); 2,28 (с., 3 H); 2,06 (с., 3 H); МС (ЭСИ) м/з: 283,1 (M+H⁺).

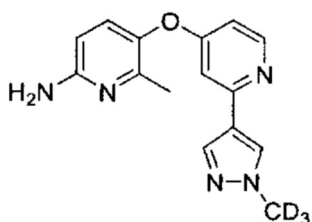


Пример А8: Способ 1: Раствор вещества согласно примеру А4 (1 г, 3,76 ммоль) в EtOH (37,6 мл) обрабатывали дигидратом хлорида олова (II) (4,25 г, 18,82 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 30 ч. Смесь охлаждали до КТ, медленно обрабатывали насыщ. NaHCO₃ (5 мл), перемешивали в течение нескольких минут и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-амин (645 мг, 73%) в виде твердого вещества оранжевого цвета, которое использовали без дополнительного очищения. МС (ЭСИ) м/з: 236,1 (M+H⁺).

[0262] Способ 2: Пример А4 (5,0 г, 18,82 ммоль) и хлорид аммония (30,2 г, 565 ммоль) суспендировали в смеси MeOH:ТГФ (1:1, 100 мл). На протяжении 10 минут по частям добавляли порошок цинка (12,31 г, 188 ммоль), а затем перемешивали смесь при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-амин (3,72 г, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,24 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 7,20 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 6,89 (д., J=2,2 Гц, 1 H), 6,85 (д.д., J=5,8, 2,3 Гц, 1 H), 6,35 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 6,02 (с., 2 H), 2,05 (с., 3 H); МС (ЭСИ) м/з: 236,1 (M+H⁺).

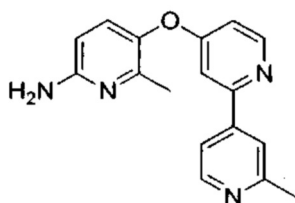


Пример А9: Раствор вещества согласно примеру А1 (20,00 г, 79 ммоль) в MeOH (40 мл) гидрировали в присутствии никеля Ренея (2,00 г, 34,1 ммоль) при давлении 40 фунтов на кв. дюйм в течение 3 часов. Катализатор извлекали фильтрацией, промывали MeOH, и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (18,52 г, 105%) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (ЭСИ) м/з: 222,0 (M+H⁺).



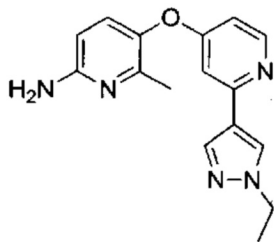
Пример A10: Суспензию согласно примеру A4 (0,744 г, 2,80 ммоль), примеру C3 (0,65 г, 3,08 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,74 г, 8,40 ммоль) в ДМФ (7,45 мл) барботировали Ag в течение 0,5 ч при обработке ультразвуком, обрабатывали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,323 г, 0,280 ммоль), снова барботировали Ag и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, фильтровали через диатомовую землю; фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-метил-6-нитро-3-((2-(1-(тридегтерометил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридина (880 мг, 100%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,47 (д., $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,28 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 8,24 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 8,00 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,84 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,37 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,90 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц, 1 H), 2,50 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 315,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0263] Смесь 2-метил-6-нитро-3-((2-(1-(тридегтерометил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридина и NH_4Cl (4,27 г, 80 ммоль) в MeOH (21 мл) и ТГФ (21 мл) обрабатывали по частям порошком цинка (2,134 г, 32,6 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь обрабатывали EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали EtOAc; фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в горячем EtOAc, оставляли для охлаждения до КТ и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 6-метил-5-((2-(1-(тридегтерометил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1,25 г, 86%) в виде твердого вещества розового цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,77 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,54 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 8,36 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,62 (д., $J=8,6$ Гц, 1 H), 7,51 (м., 1 H), 6,98 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 6,92 (д.д., $J=8,6, 0,7$ Гц, 1 H), 3,26 (с., 1 H), 3,22 (с., 1 H), 2,57 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 285,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

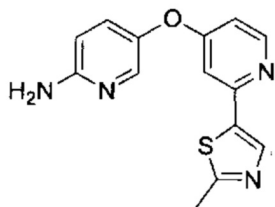


Пример A11: Смесь вещества согласно примеру A8 (905 мг, 3,84 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,010 г, 4,61 ммоль), карбонат калия (1,592 г, 11,52 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (222 мг, 0,192 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) дегазировали Ag, герметизировали и нагревали до 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc (40 мл) и воде (50 мл), и фильтровали через диатомовую землю. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором (50 мл). Органическую фазу разбавляли метанолом (5 мл), обрабатывали с тиол-модифицированным силикагелем (4 г, 1,4 ммоль тиол/г, 5,6 ммоль), и осторожно перемешивали в течение 3 часов. Смесь фильтровали, промывая слой силикагеля 3% MeOH/EtOAc (2×10 мл). Фильтраты выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/EtOAc) с получением 6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амин в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета (806 мг, 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,07 (д., $J=2,3$ Гц, 1 H), 8,48 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (д.д., $J=8,1, 2,4$ Гц, 1 H), 7,50 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,33 (д., $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,21 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,67 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 6,35 (д., $J=8,7$

Гц, 1 Н), 5,96 (с., 2 Н), 2,50 (с., 3 Н), 2,08 (с., 3 Н). МС (ЭСИ) м/з: 293,2 (М+Н⁺).



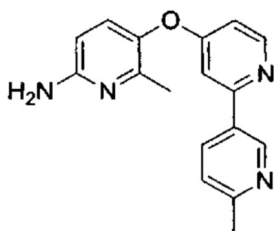
Пример А12: Дегазированный раствор вещества согласно примеру А8 (0,28 г, 1,188 ммоль) в диоксане (6 мл) обрабатывали 1-этилпиразол-4-борной кислоты (0,333 г, 2,376 ммоль), раствор К₂СО₃ (0,328 г, 2,376 ммоль) в воде (1,5 мл) и Pd(PPh₃)₄ (0,137 г, 0,119 ммоль) и нагревали при 90°C в течение ночи. Добавляли дополнительную 1-этилпиразол-4-борную кислоту (0,333 г, 2,376 ммоль), К₂СО₃ (0,328 г, 2,376 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,137 г, 0,119 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-амин (272 мг, 77%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,30 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,27 (с., 1 Н), 7,94 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,17 (д., J=8,7 Гц, 1 Н), 7,11 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,49 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 6,34 (д., J=8,7 Гц, 1 Н), 5,93 (с., 2 Н), 4,13 (кв., J=7,3 Гц, 2 Н), 2,06 (с., 3 Н), 1,37 (т., J=7,3 Гц, 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 295,9 (М+Н⁺).



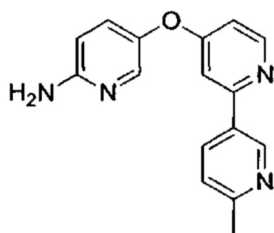
Пример А13: Суспензию Pd(PPh₃)₄ (0,092 г, 0,079 ммоль), К₂СО₃ (0,659 г, 4,77 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (0,429 г, 1,908 ммоль) и вещества согласно примеру А1 (0,4 г, 1,590 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) барботировали Ag и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали соевым раствором, экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 2-метил-5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазола (191 мг, 38%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,61 (д., J=2,8 Гц, 1 Н), 8,52 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,42 (д., J=8,9 Гц, 1 Н), 8,35 (с., 1 Н), 8,02 (д.д., J=8,9, 2,8 Гц, 1 Н), 7,79 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 7,10 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 2,65 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 315,1 (М+Н⁺).

[0264] Раствор 2-метил-5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазола с температурой 0°C (0,191 г, 0,608 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) обрабатывали NH₄Cl (1,3 г, 24,31 ммоль) с последующим медленным добавлением цинковой пыли (0,397 г, 6,08 ммоль), смесь оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение

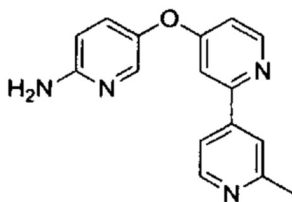
2 часов. Смесь обрабатывали ТГФ, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали ТГФ, фильтрат обрабатывали EtOAc, промывали 1:1 соевым раствором/насыщ. NaHCO_3 , высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амина (164 мг, 95%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,34 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,28 (с., 1 Н), 7,82 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,50 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,29 (д.д., $J=8,9, 3,0$ Гц, 1 Н), 6,67 (д.д., $J=5,8, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,51 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 6,03 (с., 2 Н), 2,64 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) m/z : 285,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример А14: Дегазированный раствор вещества согласно примеру А8 (0,237 г, 1,004 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали раствором K_2CO_3 (0,278 г, 2,008 ммоль) в воде (1 мл), Пример С2 (0,286 г, 1,305 ммоль), и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,116 г, 0,100 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амин (300 мг, 102%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,07 (д., $J=2,3$ Гц, 1 Н), 8,48 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,24 (д.д., $J=8,1, 2,4$ Гц, 1 Н), 7,50 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,33 (д., $J=8,1$ Гц, 1 Н), 7,20 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 6,66 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,35 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,96 (с., 2 Н), 2,50 (с., 3 Н), 2,08 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) m/z : 412,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



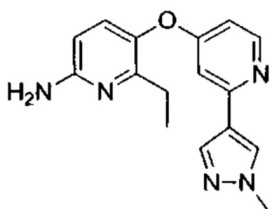
Пример А15: Дегазированный раствор вещества согласно примеру А9 (0,335 г, 1,510 ммоль) в диоксане (6 мл) обрабатывали раствором K_2CO_3 (0,417 г, 3,02 ммоль) в воде (1,5 мл), Пример С2 (0,430 г, 1,963 ммоль), и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,174 г, 0,151 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амина (420 мг, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,07 (д., $J=2,3$ Гц, 1 Н), 8,49 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,24 (д.д., $J=8,1, 2,4$ Гц, 1 Н), 7,83 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,53 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,34-7,29 (м., 2 Н), 6,75 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,52 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 6,03 (с., 2 Н), 2,50 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) m/z : 279,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



5

Пример A16: Раствор вещества согласно примеру A9 (0,440 г, 1,985 ммоль) в диоксане (8 мл) барботировали Ar, обрабатывали раствором K_2CO_3 (0,549 г, 3,97 ммоль) в воде (2 мл) и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0,565 г, 2,58 ммоль), повторно продували аргоном, обрабатывали $Pd(PPh_3)_4$ (0,229 г, 0,199 ммоль) и нагревали при $80^\circ C$ в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амин (490 мг, 89%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС(ЭСИ) м/з: 279,2 ($M+H^+$).

20



Пример A17: Раствор 2-амино-6-этилпиридина с температурой $0^\circ C$ (3,00 г, 24,56 ммоль) в $CHCl_3$ (25 мл) обрабатывали по частям NBS (4,37 г, 24,56 ммоль) на протяжении 30 минут, перемешивали в течение 45 минут, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией; фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 5-бром-6-этилпиридин-2-амин (3,83 г, 78%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,42 (д., $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,20 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,03 (с., 2 H), 2,60 (кв., $J=7,5$ Гц, 2 H), 1,10 (т., $J=7,5$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 203,0 ($M+H^+$).

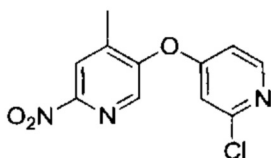
[0265] Раствор H_2SO_4 с температурой $0^\circ C$ (11 мл, 10,83 ммоль) медленно обрабатывали 30% пероксидом водорода (5,5 мл, 9,42 ммоль) в открытой колбе, перемешивали в течение 5 минут, обрабатывали по каплям раствором 5-бром-6-этилпиридин-2-амин (3,83 г, 19,05 ммоль) в H_2SO_4 (11 мл) и перемешивали в течение ночи после отработки охлаждающей ванны. Раствор выливали в ледяную воду, обрабатывали ДХМ, охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли 50% NaOH до pH~9. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (1×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 3-бром-2-этил-6-нитропиридина (2,31 г, 52%) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,43 (д., $J=8,5$ Гц, 1 H), 8,04-8,03 (м., 1 H), 2,96 (кв., $J=7,5$ Гц, 2 H), 1,24 (т., $J=7,5$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 233,0 ($M+H^+$).

[0266] Смесь 3-бром-2-этил-6-нитропиридин (2,31 г, 10,0 ммоль), 2-хлорпиридин-4-

ол (2,59 г, 20,0 ммоль) и K_2CO_3 (4,15 г, 30,0 ммоль) в ДМА (20 мл) барботировали Ar и нагревали при 105°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, последовательно промывали 10% K_2CO_3 (1×), 5% LiCl (1×) и соевым раствором (1×), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-этил-6-нитропиридина (892 мг, 25%). МС(ЭСИ) м/з: 280,1 ($M+H^+$).

[0267] Смесь 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (863 мг, 4,15 ммоль), 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-этил-6-нитропиридина (892 мг, 3,19 ммоль), K_2CO_3 (1,322 г, 9,57 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (184 мг, 0,159 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) барботировали Ar, нагревали при 80°C в течение 24 ч, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение 24 ч. Смесь обрабатывали EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$ (1×), затем соевым раствором (1×), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-этил-3-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридина (предполагаемый выход 100%) в виде густого масла. Материал использовали для следующей стадии без очищения. МС(ЭСИ) м/з: 326,1 ($M+H^+$).

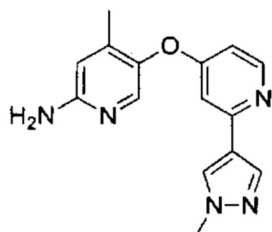
[0268] Смесь неочищенного 2-этил-3-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридина (1,038 г, 3,19 ммоль) в MeOH (12 мл) и ТГФ (12 мл) обрабатывали NH_4Cl (6,83 г, 128 ммоль), охлаждали до 0°C, обрабатывали по частям цинковой пылью (2,08 г, 31,9 ммоль) и перемешивали в течение ночи после отработки охлаждающей ванны. Смесь обрабатывали EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали теплым EtOAc и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Остаток обрабатывали EtOAc, нагревали почти до температуры кипения, фильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Собранные твердые вещества повторно обрабатывали EtOAc, нагревали до кипения и фильтровали в горячем состоянии с получением твердого вещества белого цвета. Концентрированный фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) и объединяли с выделенным согласно описанию выше твердым веществом с получением 6-этил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (483 мг, 51%) в виде белесого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,30 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,22 (с., 1 H), 7,93 (с., 1 H), 7,18-7,16 (м., 1 H), 7,12 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,50-6,49 (м., 1 H), 6,36-6,34 (м., 1 H), 5,95-5,93 (м., 2 H), 3,84 (с., 3 H), 2,40-2,38 (м., 2 H), 1,04 (т., $J=7,5$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 296,2 ($M+H^+$).



Пример A18: Серную кислоту (20 мл) охлаждали до 0-5°C, обрабатывали H_2O_2 (13,4 мл, 131 ммоль), перемешивали в течение 10 минут, обрабатывали раствором 2-амино-5-фтор-4-метилпиридина (2,75 г, 21,8 ммоль) в серной кислоте (10 мл) при 0°C, перемешивали в течение 15 минут, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 часа. Смесь выливали на лед, обрабатывали 10% тиосульфатом натрия (50 мл), затем твердым Na_2CO_3 до осаждения твердых веществ, и экстрагировали EtOAc (2×100 мл).

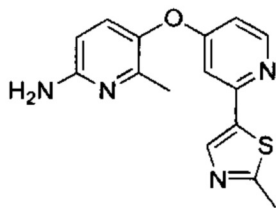
Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 5-фтор-4-метил-2-нитропиридина (2,75 г, 81%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. МС(ЭСИ) м/з: 157,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0269] Смесь 5-фтор-4-метил-2-нитропиридин (2,75 г, 17,6 ммоль), 4-гидрокси-2-хлорпиридина (3,42 г, 26,4 ммоль) и K_2CO_3 (2,44 г, 17,6 ммоль) в ДМФ (40 мл) нагревали при 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и 10% водн. LiCl (80 мл), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-4-метил-2-нитропиридина (3,0 г, 64%) в виде белесого твердого вещества. МС(ЭСИ) м/з: 266,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



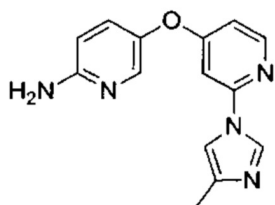
Пример А19: Раствор вещества согласно примеру А18 (0,85 г, 3,20 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,865 г, 4,16 ммоль) в диоксане (20 мл) барботировали Ar , обрабатывали раствором K_2CO_3 (0,663 г, 4,80 ммоль) в воде (5 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,185 г, 0,160 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 4-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2-нитропиридина (830 мг, 83%) в виде аморфного твердого вещества светло-коричневого цвета. МС(ЭСИ) м/з: 312,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0270] Раствор 4-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-2-нитропиридина (0,83 г, 2,67 ммоль) в EtOAc (20 мл) обрабатывали палладием на угле (50% влажности, 0,284 г, 0,267 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали EtOAc и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением неочищенного 4-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (750 мг, 100%) в виде белого аморфного твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительного очищения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,30 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,23 (с., 1 Н), 7,93 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,69 (с., 1 Н), 7,12 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,51 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,39 (с., 1 Н), 5,91 (с., 2 Н), 3,84 (с., 3 Н), 1,95 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 282,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример A20: Суспензию $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,033 г, 0,028 ммоль), K_2CO_3 (0,468 г, 3,39 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (0,508 г, 2,259 ммоль),
и примера A4 (0,15 г, 0,565 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) барботировали Ar и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали солевым
раствором, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали
над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на
силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 2-метил-5-(4-((2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)
пиридин-2-ил)тиазола (74 мг, 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,51 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,35 (с., 1 Н), 8,25 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,89 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,73 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,03 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 2,66 (с., 3 Н), 2,51 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) m/z : 329,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0271] Раствор 2-метил-5-(4-((2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)
тиазола (0,094 г, 0,286 ммоль) в MeOH (30 мл) продували потоком Ar, обрабатывали
10% Pd/C (50%) влажности, 0,305 г, 0,286 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение ночи.
Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно
промывали MeOH и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 6-
метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (60 мг, 70%). ^1H
ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,34 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,28 (с., 1 Н), 7,49 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,19 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 6,58 (д.д., $J=5,8, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,34 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,96 (с., 2 Н), 2,65 (с., 3 Н), 2,07 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) m/z : 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

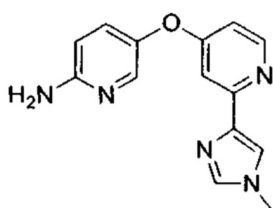


Пример A21: Смесь толуола (60 мл) и диоксана (12 мл) барботировали Ar, обрабатывали $\text{Pd}_2(\text{ДБА})_3$ (0,255 г, 0,278 ммоль) и $\text{Me}_4\text{tBuXPhos}$ [ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин] (0,267 г, 0,556 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 15 минут, частично охлаждали, обрабатывали веществом согласно примеру A1 (3,5 г, 13,91 ммоль), K_3PO_4 (5,91 г, 27,8 ммоль) и 4-метилимидазолом (3,43 г, 41,7 ммоль), и нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали солевым раствором и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×), высушивали над MgSO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (1,3 г, 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,64-8,63 (м., 1 Н), 8,44-8,43 (м., 2 Н), 8,41 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,06 (д.д., $J=8,9, 2,8$ Гц, 1 Н), 7,65 (т., $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,56 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 7,12 (д.д., $J=5,7, 2,2$ Гц, 1 Н), 2,13 (д., $J=1,0$ Гц, 3 Н); МС

(ЭСИ) m/z : 298,1 ($M+H^+$).

[0272] Способ А: Раствор 2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (1,3 г, 4,37 ммоль) в MeOH (20 мл)/ТГФ (20 мл) обрабатывали последовательно NH_4Cl (7,02 г, 131 ммоль) и цинковой пылью (2,86 г, 43,7 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь разбавляли ТГФ, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали ТГФ и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Материал обрабатывали ТГФ, твердые вещества извлекали фильтрацией; фильтрат концентрировали до сухого состояния, обрабатывали ДХМ и ультразвуком. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (800 мг, 68%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,39 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,28 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 7,83 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,63 (с., 1 Н), 7,31-7,30 (м., 2 Н), 6,70 (д.д., $J=5,8$, 2,2 Гц, 1 Н), 6,51 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 6,05 (с., 2 Н), 2,14 (д., $J=1,0$ Гц, 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 268,2 ($M+H^+$).

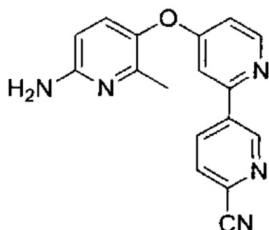
[0273] Способ В: Раствор 2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (0,73 г, 2,46 ммоль) в MeOH (10 мл)/ТГФ (10 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 0,261 г, 0,122 ммоль), указанную смесь гидрировали (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 часов при КТ. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали 10% метанолом-ДХМ (3×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали с получением 5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,6 г, 91%) в виде белесого твердого вещества. МС (ЭСИ) m/z : 268,2 ($M+H^+$).



Пример А22: Смесь вещества согласно примеру А1 (1,5 г, 5,96 ммоль), N-метил-4-(трибутилстаннил)имидазола (3,32 г, 8,94 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,344 г, 0,298 ммоль) в толуоле (30 мл) продували аргоном и нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали 10% KF и EtOAc, перемешивали при КТ в течение 2 ч, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и промывали 5% MeOH/ДХМ. Слои фильтрата разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал промывали небольшим количеством Et_2O и высушивали с получением 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (1,61 г, 91%). 1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,54 (д., $J=2,8$ Гц, 1 Н), 8,50 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,44-8,43 (м., 1 Н), 7,98 (д.д., $J=8,9$, 2,8 Гц, 1 Н), 7,69 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,62 (д., $J=2,6$ Гц, 1 Н), 7,55 (с., 1 Н), 6,97 (д.д., $J=5,6$, 2,6 Гц, 1 Н), 3,81 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 298,1 ($M+H^+$).

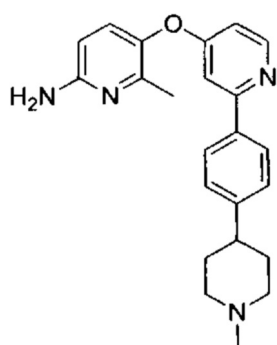
[0274] Раствор 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (1,61 г, 5,42 ммоль) в MeOH (30 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% воды по массе, 0,576 г, 0,542 ммоль) и гидрировали (50 фунтов на кв. дюйм) в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали теплым MeOH и

концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1,311 г, 91%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,31 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 7,81 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,65 (д., $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,58 (с., 1 Н), 7,29 (д.д., $J=8,9$, 3,0 Гц, 1 Н), 7,19 (д., $J=2,6$ Гц, 1 Н), 6,73 (д.д., $J=5,7$, 2,6 Гц, 1 Н), 6,52 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 6,03 (с., 2 Н), 3,67 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 268,1 ($M+H^+$).



Пример А23: Раствор вещества согласно примеру А8 (0,47 г, 1,994 ммоль) в диоксане (12 мл) барботировали Ar , обрабатывали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрилом (0,551 г, 2,393 ммоль), раствором K_2CO_3 (0,413 г, 2,99 ммоль) в воде (3 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,115 г, 0,100 ммоль), и нагревали при 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2х).

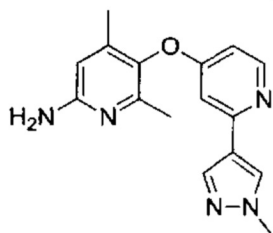
Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали 60% EtOAc/Hex , ультразвуком, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 4-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-карбонитрила (500 мг, 83%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,39 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 8,63 (д.д., $J=8,2$, 2,2 Гц, 1 Н), 8,56 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,13 (д., $J=8,2$ Гц, 1 Н), 7,74 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,21 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 6,77 (д.д., $J=5,7$, 2,4 Гц, 1 Н), 6,36 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,97-5,95 (м., 2 Н), 2,08 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) m/z : 304,1 ($M+H^+$).



Пример А24: Смесь $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,325 г, 0,281 ммоль), K_2CO_3 (1,165 г, 8,43 ммоль), Пример А4 (0,746 г, 2,81 ммоль) и вещества согласно примеру С4 (1,185 г, 3,93 ммоль) в диоксане (11 мл) и воде (2,8 мл) барботировали Ar и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали соевым раствором и EtOAc , и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю. Слои фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 2-метил-3-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридина (553 мг, 49%). МС(ЭСИ) m/z : 405,2 ($M+H^+$).

[0275] Раствор 2-метил-3-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)-

6-нитропиридина (0,553 г, 1,367 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 0,146 г, 0,137 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали MeOH и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 6-метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (446 мг, 87%). МС(ЭСИ) м/з: 375,2 (M+H⁺).



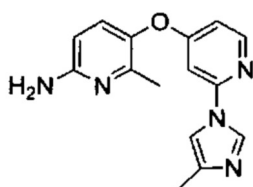
Пример A25: Пероксид водорода (30%, 5 мл) медленно добавляли к H₂SO₄ (9 мл) с температурой 0°C в открытой колбе, перемешивали в течение 5 минут., обрабатывали по каплям раствором 5-бром-4,6-диметилпиридин-2-амин (3,00 г, 14,92 ммоль) в H₂SO₄ (9 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи после отработки охлаждающей ванны. Смесь обрабатывали льдом (~150 мл), перемешивали до полного плавления, полученное твердое вещество собирали фильтрацией, растворяли в ДХМ и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 3-бром-2,4-диметил-6-нитропиридина (2,26 г, 66%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,20 (с., 1 Н), 2,67 (с., 3 Н), 2,52 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 231,0 (M+H⁺).

[0276] Смесь 3-бром-2,4-диметил-6-нитропиридина (1,00 г, 4,33 ммоль), 2-хлорпиридин-4-ола (1,12 г, 8,66 ммоль) и K₂CO₃ (1,79 г, 12,98 ммоль) в ДМА (5 мл) барботировали Ag, нагревали при 105°C в течение ночи, затем охлаждали до КТ. Смесь разбавляли EtOAc, последовательно промывали 10% K₂CO₃, 5% LiCl, затем солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,4-диметил-6-нитропиридин (245 мг, 20%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,31 (д., J=5,2 Гц, 2 Н), 7,15 (д., J=2,3 Гц, 1 Н), 7,01 (д.д., J=5,8, 2,3 Гц, 1 Н), 2,33 (с., 3 Н), 2,23 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 280,0 (M+H⁺).

[0277] Смесь 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1 Н-пиразола (237 мг, 1,139 ммоль), 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-2,4-диметил-6-нитропиридина (245 мг, 0,876 ммоль), K₂CO₃ (363 мг, 2,63 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (51 мг, 0,044 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) барботировали Ag, нагревали при 80°C в течение 24 ч, затем охлаждали до КТ. Смесь разбавляли EtOAc. Промывали насыщ. NaHCO₃, затем солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2,4-диметил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридина (предполагаемый выход 100%), который использовали без дополнительного очищения. МС(ЭСИ) м/з: 326,1 (M+H⁺).

[0278] Смесь 2,4-диметил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридина (285 мг, 0,876 ммоль) с температурой 0°C, NH₄Cl (1,87 г, 35 ммоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) обрабатывали по частям цинковой пылью (573 мг, 8,76 ммоль), оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь

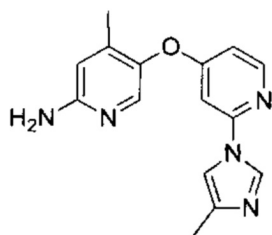
разбавляли EtOAc, незначительно нагревали, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением 4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (156 мг, 60%) в виде белого аморфного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,30 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,23 (с., 1 H), 7,93 (с., 1 H), 7,10 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,44 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 6,22 (с., 1 H), 5,81 (с., 2 H), 3,84 (с., 3 H), 2,02 (с., 3 H), 1,92 (с., 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 296,1 ($M+H^+$).



Пример A26: Раствор $\text{Pd}_2(\text{ДБА})_3$ (0,172 г, 0,188 ммоль) и $\text{Me}_4\text{t-BuXPhos}$ (0,181 г, 0,376 ммоль) в толуоле (2 мл) и диоксане (4 мл) нагревали при 120°C в течение 3 минут, охлаждали до КТ, добавляли к дегазированной суспензии согласно примеру A4 (2,500 г, 9,41 ммоль), 4-метилимидазолу (1,00 г, 12,18 ммоль) и K_3PO_4 (4,00 г, 18,82 ммоль) в толуоле (4 мл) и диоксане (8 мл), и нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, твердые вещества извлекали фильтрацией и промывали ТГФ, фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением 2-метил-3-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридина (1,52 г, 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,41 (м., 2 H), 8,25 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,93 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,64 (т., $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,47 (д., $J=2,2$ Гц, 1 H), 7,04 (д.д., $J=5,7, 2,2$ Гц, 1 H), 2,49 (с., 3 H), 2,13 (с., 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 312,1 ($M+H^+$).

[0279] Суспензию 2-метил-3-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-нитропиридина (1,50 г, 4,82 ммоль) и NH_4Cl (6,00 г, 112 ммоль) в MeOH (30 мл)

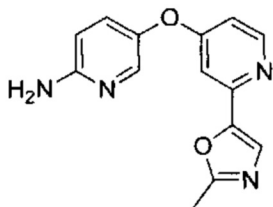
обрабатывали цинковой пылью (3,00 г, 45,9 ммоль) и нагревали при 40°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли ДХМ, твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали MeOH/ДХМ и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Остаток обрабатывали ДХМ, твердые вещества повторно извлекали фильтрацией; фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 6-метил-5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1,02 г, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,37 (д., $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,26 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 7,61 (т., $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,28 (д., $J=2,2$ Гц, 1 H), 7,20 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,60 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 H), 6,34 (д., $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,97 (с., 2 H), 2,13 (с., 3 H), 2,07 (с., 3 H); МС(ЭСИ) 282,1 ($M+H^+$).



Пример A27: $\text{Me}_4\text{t-BuXPhos}$ (0,594 г, 1,235 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{ДБА})_3$ (0,565 г, 0,617 ммоль) объединяли в дегазированной смеси диоксана (18 мл) и толуола (36 мл), и смесь

нагревали до 105°C в атмосфере аргона в течение нескольких минут. К указанному раствору добавляли 4-метилимидазол (3,80 г, 46,3 ммоль), пример A18 (4,1 г, 15,43 ммоль) и K_3PO_4 (2,62 г, 12,35 ммоль), и продолжали перемешивать при 105°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до КТ и разводили EtOAc (40 мл). Твердые вещества извлекали
 5 фильтрацией через диатомовую землю и промывали EtOAc. (3×15 мл). Фильтрат промывали водой (2×50 мл) и объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением 4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)
 10 пиридин-4-ил)окси)-2-нитропиридина (2,5 г, 52%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,50 (с., 2 Н), 8,40-8,39 (м., 2 Н), 7,65 (т., $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,41 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 7,00 (д.д., $J=5,7$, 2,2 Гц, 1 Н), 2,35 (с., 3 Н), 2,13 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 312,1 ($M+H^+$).

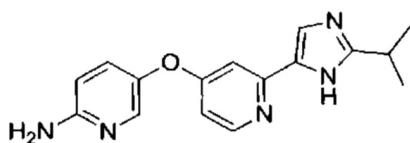
[0280] Раствор 4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)-2-
 15 нитропиридина (2,5 г, 8,03 ммоль) в MeOH (40 мл) и ТГФ (20 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% воды по массе, 0,855 г, 0,8 ммоль) и гидрировали (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 ч. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали MeOH и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Остаток перемешивали с 60% EtOAc/Hex в течение 15 минут. Суспензию собирали фильтрацией,
 20 промывали 60% EtOAc/Hex и высушивали под вакуумом с получением 4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (1,75 г, 77%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,38 (д., $J=1,3$ Гц, 1 Н), 8,27 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 7,72 (с., 1 Н), 7,62 (с., 1 Н), 7,30 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 6,62 (д.д., $J=5,8$, 2,2 Гц, 1 Н), 6,39 (с., 1 Н), 5,94 (с., 2 Н),
 25 2,13 (с., 3 Н), 1,96 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 282,2 ($M+H^+$).



Пример A28: Смесь вещества согласно примеру A1 (600 мг, 2,38 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (648 мг, 3,10 ммоль), K_2CO_3 (989 мг, 7,15 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (138 мг, 0,119 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл)
 35 барботировали Ag и нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительный 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (100 мг) и $Pd(PPh_3)_4$ (50 мг), смесь нагревали при 80°C в течение 5 часов, затем охлаждали до КТ и обрабатывали водой и EtOAc. Твердые вещества извлекали фильтрацией через
 40 диатомовую землю, слои фильтрата разделяли, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением 2-метил-5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)оксазола (323 мг, 45%). МС (ЭСИ) m/z : 299,1 ($M+H^+$).

[0281] Смесь 2-метил-5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)оксазола (323 мг, 1,083 ммоль) с температурой 0°C и NH_4Cl (2,317 г, 43,3 ммоль) в MeOH (8 мл) и ТГФ (8 мл) обрабатывали по частям цинковой пылью (708 мг, 10,83 ммоль), оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, слегка

подогревали, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, обрабатывали EtOAc, нагревали до кипения, твердые вещества извлекали методом горячей фильтрации и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (324 мг, 112%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,43 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 7,83 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,60 (с., 1 Н), 7,31 (д.д., $J=8,9$, 3,0 Гц, 1 Н), 7,06 (д., $J=2,5$ Гц, 1 Н), 6,83 (д.д., $J=5,7$, 2,5 Гц, 1 Н), 6,53 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 6,07 (с., 2 Н), 2,46 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 269,1 ($M+H^+$).



Пример А29: Смесь 2-изопропилимидазола (3,0 г, 27,2 ммоль) и ДИЭА (5,28 г, 40,9 ммоль) в ДХМ (75 мл) добавляли по каплям метоксиэтоксиметилхлоридом [МЕМ-С] (4,24 г, 34,0 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 16 часов. Смесь промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-изопропил-1-((2-метоксизтокси)метил)-1Н-имидазола (3,91 г, 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,11 (д., $J=1,3$ Гц, 1 Н), 6,74 (д., $J=1,3$ Гц, 1 Н), 5,30 (с., 2 Н), 3,47-3,46 (м., 2 Н), 3,38-3,37 (м., 2 Н), 3,19 (с., 3 Н), 3,08-3,07 (м., 1 Н), 1,18 (д., $J=6,8$ Гц, 6 Н).

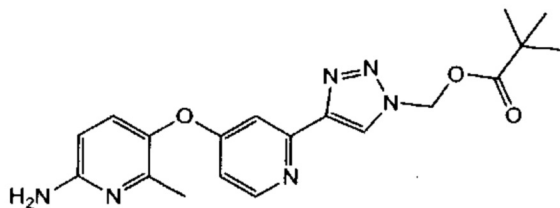
[0282] В раствор 2-изопропил-1-((2-метоксиэтокси)метил)-1Н-имидазола (1,50 г, 7,57 ммоль) с температурой -78°C в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5Н, 4,24 мл, 10,59 ммоль), перемешивали в течение 10 минут, затем нагревали до 0°C в течение 45 минут. Раствор повторно охлаждали до -78°C , обрабатывали по каплям хлоридом триметилолова (1,0 Н, 7,19 мл, 7,19 ммоль), в течение 5 минут, нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-изопропил-1-((2-метоксиэтокси)метил)-5-(триметилстаннил)-1Н-имидазола (2,45 г, 90%). МС (ЭСИ) m/z : 363,1 ($M+H^+$).

[0283] Смесь 2-изопропил-1-((2-метоксиэтокси)метил)-5-(триметилстаннил)-1Н-имидазола (2,45 г, 6,79 ммоль) в толуоле (15 мл) барботировали Ar, обрабатывали веществом согласно примеру А1 (759 мг, 3,02 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (174 мг, 0,151 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и насыщ. NaHCO_3 и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и промывали EtOAc и водой. Слои фильтрата разделяли, и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/ H_2O с 0,1% ТФК).

Органические слои извлекали под пониженным давлением, водный остаток нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-(2-изопропил-1-((2-метоксиэтокси)метил)-1Н-имидазол-5-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (660 мг, 52%). МС (ЭСИ) m/z : 414,2 ($M+H^+$).

[0284] Раствор 2-(2-изопропил-1-((2-метоксиэтокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (783 мг, 1,894 ммоль) в диоксане (15 мл) обрабатывали 6N HCl (9,0 мл), нагревали при 50°C в течение 16 часов, затем охлаждали до КТ и выпаривали для удаления большей части органических слоев. Водный остаток обрабатывали EtOAc, подщелачивали 1N NaOH, слои разделяли и водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-(2-изопропил-1H-имидазол-5-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (612 мг, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,01 (с., 1 H), 8,58 (д., J=2,8 Гц, 1 H), 8,47 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,41 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 7,95 (д.д., J=8,9, 2,8 Гц, 1 H), 7,61 (д., J=2,1 Гц, 1 H), 7,45 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 6,97 (д.д., J=5,4, 2,7 Гц, 1 H), 2,95-2,94 (м., 1 H), 1,23 (т., J=6,9 Гц, 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 326,1 (M+H⁺).

[0285] Смесь 2-(2-изопропил-1H-имидазол-5-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (612 мг, 1,881 ммоль) и 10% Pd/C (50% влажности, 200 мг, 0,188 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрировали (1 атм.) в течение 24 ч. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали MeOH и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-((2-изопропил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (529 мг, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,96 (с., 1 H), 8,30 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 7,81 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 7,51 (с., 1 H), 7,29 (д.д., J=8,9, 3,0 Гц, 1 H), 7,20 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 6,67 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H), 6,52 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 6,03 (с., 2 H), 2,97 (м., 1 H), 1,21 (д., J=7,0 Гц, 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 296,1 (M+H⁺).



Пример А30: К дегазированному раствору согласно примеру А4 (5,0 г, 18,8 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли ТЭА (7,87 мл, 56,5 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,661 г, 0,941 ммоль), йодид меди (I) (0,179 г, 0,941 ммоль), и триметилсилилацетилен (7,9 мл, 56 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и фильтровали через диатомовую землю, промывая ее слой EtOAc (5×10 мл).

Объединенные фильтраты концентрировали до объема ~20 мл, обрабатывали раствором ТБАФ (1М в ТГФ, 38 мл, 38 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и воде (200 мл) и перемешивали в течение нескольких минут. Полученную эмульсию фильтровали через диатомовую землю, промывая водой (2×20 мл) и EtOAc (3×20 мл). Слои фильтрата разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 3-((2-этинилпиридин-4-ил)окси)-2-метил-6-нитропиридина (0,51 г, 10,6%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС (ЭСИ).м/з: 256,1 (M+H⁺).

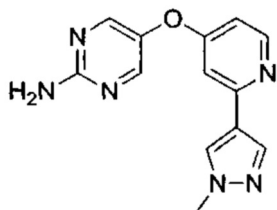
[0286] Раствор 3-((2-этинилпиридин-4-ил)окси)-2-метил-6-нитропиридина (0,2 г, 0,78 ммоль) и азидометилпирувата (0,209 г, 1,33 ммоль; см.: Syn Lett. 2005, (18), 2847-2850) объединяли в трет-бутаноле (3 мл) и обрабатывали йодидом меди (I) (0,030 г, 0,157

ммоль), затем раствором 2,6-лутидина (0,091 мл, 0,78 ммоль) в MeCN (3 мл), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь разделяли между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали.

5 Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением (4-(4-((2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (0,27 г, 84%) в виде пены оранжевого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,74 (с., 1 H), 8,60 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,26 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 7,94 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 7,64 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,12 (д.д., J=5,6, 2,5 Гц, 1 H), 6,37 (с., 2 H), 2,50 (с., 3 H), 1,11 (с., 9 H); МС (ЭСИ) м/з: 413,2 (M+H⁺).

[0287] Раствор (4-(4-((2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (0,27 г, 0,655 ммоль) в EtOAc (5 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50%) влажности, 0,070 г, 0,066 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) при КТ в течение 24 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю и 15 фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния с получением (4-(4-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (0,24 г, 96%) в виде бесцветной пены. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,67 (с., 1 H), 8,45 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 7,35 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 7,23 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 6,86 (д.д., J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 6,38-6,35 (м., 3 H); 5,99 (с., 2 H), 2,06 (с., 3 H), 1,11 (с., 9 H); МС (ЭСИ) м/з: 383,2 (M+H⁺).

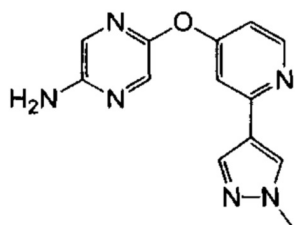
25



30 Пример А31: Раствор 2-амино-5-гидроксипиримидина (1,00 г, 9,00 ммоль) в ДМА (25 мл) обрабатывали трет-бутоксидом калия (1,24 г, 11,05 ммоль). Густую смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. К указанной смеси добавляли раствор 2,4-дихлорпиридина (1,21 г, 8,18 ммоль) в ДМА (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере Ar. Смесь разделяли в EtOAc (100 мл) и воде (100 35 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные EtOAc-слои промывали 5% LiCl (100 мл) и солевым раствором (100 мл), затем высушивали над сульфатом натрия. Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиримидин-2-амин в виде твердого 40 вещества бледно-желтого цвета (592 мг, 32%). МС (ЭСИ) м/з: 223,0 (M+H⁺).

[0288] 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиримидин-2-амин (676 мг, 3,04 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (758 мг, 3,64 ммоль), карбонат калия (1,259 г, 9,11 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (175 мг, 0,152 ммоль) объединяли в диоксане (12 мл) и воде (3 мл). Смесь дегазировали аргоном и нагревали до 85°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (75 мл) и воде (40 мл) и фильтровали, собирая 45 белесое твердое вещество. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (40 мл) и выпаривали при пониженном давлении с получением дополнительного белесого твердого вещества. Два полученных твердых вещества объединяли и растирали с EtOAc

(15 мл) при обработке ультразвуком. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOAc (2×5 мл) и высушивали под вакуумом с получением 5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиримидин-2-амин (455 мг, 55%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,34 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,26 (с., 1 Н), 8,22 (с., 2 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,19 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,77 (с., 2 Н), 6,67 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) м/з: 269,1 (M+H⁺).



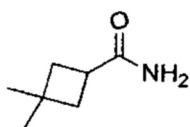
Пример А32: Смесь 2,5-дибромопиразина (2,42 г, 10,2 ммоль), 2-хлор-4-гидрокси пиридина (1,2 г, 9,3 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,02 г, 9,26 ммоль) в ДМФ (15 мл) нагревали при 70°C в течение 16 часов при перемешивании. Смесь выливали в воду (150 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (4×4 мл) и высушивали в вакууме с получением 2-бром-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиазин (2,24 г, 84%) в виде белесого твердого вещества. МС (ЭСИ) м/з: 285,9/287,9 (M+H⁺).

[0289] Раствор 2-бром-5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиазин (1,2 г, 4,19 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали, обрабатывали ацетамидом (0,495 г, 8,38 ммоль), Cs₂CO₃ (2,05 г, 6,28 ммоль), X-Phos (0,200 г, 0,419 ммоль) и Pd₂(ДБА)₃ (0,192 г, 0,209 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ и разводили EtOAc. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали EtOAc, фильтрат промывали H₂O, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)ацетамида (0,35 г, 31%). МС (ЭСИ) м/з: 265,0 (M+H⁺).

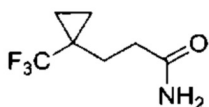
[0290] К дегазированному раствору N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)ацетамида (0,25 г, 0,945 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли раствор K₂CO₃ (0,261 г, 1,889 ммоль) в воде (1,5 мл), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,255 г, 1,228 ммоль), и Pd(PPh₃)₄ (0,109 г, 0,094 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением продукта N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)ацетамида (240 мг, 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,86 (с., 1 Н), 8,97 (д., J=1,4 Гц, 1 Н), 8,43 (д.д., J=5,6, 0,5 Гц, 1 Н), 8,40 (д., J=1,4 Гц, 1 Н), 8,27 (с., 1 Н), 7,98 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,40 (м., 1 Н), 6,92 (д.д., J=5,6, 2,4 Гц, 1 Н), 3,85 (с., 3 Н), 2,12 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) м/з: 311,1 (M+H⁺).

[0291] Раствор N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)ацетамида (0,38 г, 1,22 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали водным HCl (2 М, 6,12 мл,

12,24 ммоль) и раствор перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный остаток разбавляли водой (40 мл), подщелачивали твердым NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиразин-2-амин (0,32 г, 97%) в виде пены белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,34 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,95 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,91 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,61 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,21 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,44 (с., 2 Н), 3,84 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 269,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример В1: Раствор 3,3-диметилциклобутанкарбоновой кислоты (0,5 г, 3,90 ммоль) и оксалилхлорида (0,512 мл, 5,85 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали ДМФ (1 капля) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали ДХМ (5 мл) и концентрировали до сухого состояния повторно. Неочищенный хлорид кислоты растворяли в ТГФ (5 мл), добавляли по каплям к раствору NH_4OH (~15М, 3,80 мл, ~57 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешивали в течение 30 минут, разводили солевой раствор и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 и выпаривали с получением 3,3-диметилциклобутанкарбоксамид (448 мг, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,07 (с., 1 Н), 6,64 (с., 1 Н), 2,86 (м., 1 Н), 1,86 (м., 2 Н), 1,75 (м., 2 Н), 1,10 (с., 3 Н), 1,00 (с., 3 Н).



Пример В2: Раствор 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (3 г, 19,47 ммоль) в ТГФ (32,4 мл) обрабатывали комплексом боран-ТГФ (1,0 М, 31,2 мл, 31,2 ммоль) и нагревали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане, осторожно гасили насыщ. NH_4Cl , фильтровали через диатомовую землю и тщательно промывали EtOAc . Фильтрат экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (1-(трифторметил)циклопропил)метанола (2,46 г, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 4,93 (т., $J=6,0$ Гц, 1 Н), 3,52 (д., $J=6,0$ Гц, 2 Н), 0,86-0,75 (м., 4 Н).

[0292] Раствор (1-(трифторметил)циклопропил)метанола с температурой 0°C (2,46 г, 17,56 ммоль), ТЭА (2,94 мл, 21,1 ммоль) и ДМАП (0,215 г, 1,76 ммоль) в ДХМ (35 мл) обрабатывали p -толуолсульфонилхлоридом (3,38 г, 17,7 ммоль), оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь обрабатывали дополнительным ДХМ, промывали 2Н HCl (3×), затем насыщ. NaHCO_3 , высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением (1-(трифторметил)циклопропил)метил-4-метилбензенсульфоната

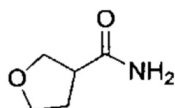
(3,42 г, 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,77 (м., 2 Н), 7,48 (м., 2 Н), 4,16 (с., 2 Н), 2,41 (с., 3 Н), 1,04 (м., 2 Н), 0,92 (м., 2 Н); МС (ЭСИ) m/z : 295,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0293] Раствор диизопропилмалоната с температурой 0°C (4,10 мл, 21,58 ммоль) в ДМФ (30 мл) обрабатывали NaH (60% в минеральном масле, 1,036 г, 25,9 ммоль), нагревали до КТ, обрабатывали NaI (0,647 г, 4,32 ммоль), затем по каплям добавляли раствор (1-(трифторметил)циклопропил)метил-4-метилбензенсульфоната (2,54 г, 8,63 ммоль) в ДМФ (30 мл) и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, гасили насыщ. NH_4Cl , экстрагировали гексаном (3×), объединенные органические слои
10 высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (МТБЭ/Hex) с получением диизопропил-2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)малоната (1,53 г, 57,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 4,91 (м., 2 Н), 3,47 (т., $J=7,2$ Гц, 1 Н), 2,10 (д., $J=7,2$ Гц, 2 Н), 1,17 (д.д., $J=7,3$,
15 6,3 Гц, 12 Н), 0,89 (м., 2 Н), 0,76 (м., 2 Н).

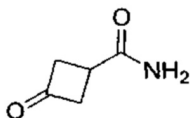
[0294] Раствор диизопропил-2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)малоната (1,53 г, 4,93 ммоль) в MeOH (10 мл), диоксана (10 мл) и H_2O (10 мл) обрабатывали NaOH (1,183 г, 29,6 ммоль) и нагревали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, органические слои удаляли под пониженным давлением, водный остаток подкисляли
20 3М HCl, экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)малоновой кислоты (1,13 г, 101%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,91 (с., 2 Н), 3,36-3,34 (т., $J=7,09$ Гц, 1 Н), 2,08 (д., $J=7,0$ Гц, 2 Н), 0,88 (м., 2 Н), 0,77
25 (м., 2 Н).

[0295] Раствор 2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)малоновой кислоты (1,13 г, 5,00 ммоль) в пиридине (25 мл) нагревали при 100°C в течение ночи, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в 3Н HCl, экстрагировали ДХМ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4
30 и концентрировали до сухого состояния с получением 3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропановой кислоты (664 мг, 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,18 (с., 1 Н), 2,32 (т., $J=8,0$ Гц, 2 Н), 1,79 (т., $J=8,0$ Гц, 2 Н), 0,86 (м., 2 Н), 0,75 (м., 2 Н).

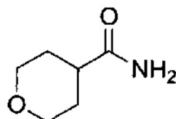
[0296] Раствор 3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропановой кислоты (0,2 г, 1,098 ммоль) и оксалилхлорида (0,144 мл, 1,647 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ДМФ (1 капля) перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток выпаривали совместно с ДХМ (1×), затем растворяли в ТГФ (5 мл), добавляли по каплям к раствору NH_4OH (~15 М, 1,07 мл, ~16 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь обрабатывали солевым раствором, экстрагировали EtOAc
40 (3×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропанамида (179 мг, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,30 (с., 1 Н), 6,77 (с., 1 Н), 2,16 (м., 2 Н), 1,75 (м., 2 Н), 0,85 (м., 2 Н), 0,71 (м., 2 Н).



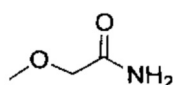
Пример В3: Раствор тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (1,50 г, 12,92 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (2,00 г, 15,76 ммоль), затем добавляли 1 каплю ДМФ, перемешивали при КТ в течение 2 ч, концентрировали до сухого состояния, обрабатывали аммиаком (0,5 М в ТГФ, 40 мл, 20 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали ДХМ, твердые вещества извлекали фильтрацией; фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением тетрагидрофуран-3-карбоксамида (980 мг, 66%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,35 (с., 1 H), 6,84 (с., 1 H), 3,79 (т., J=8,2 Гц, 1 H), 3,61 (м., 3 H), 2,84 (м., 1 H), 1,91 (м., 2 H); МС (ЭСИ) м/з: 138,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Пример В4: Раствор 3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (0,500 г, 4,38 ммоль) в EtOAc (10 мл) обрабатывали КДИ (0,924 г, 5,70 ммоль), перемешивали при КТ в течение 30 минут, затем обрабатывали NH_4OH (14 М, 1,565 мл, 21,91 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали H_2O , затем насыщ. NaHCO_3 , и промывали EtOAc (2×). Водный слой обрабатывали твердым NaCl до насыщения и экстрагировали 1:1 EtOAc/ТГФ (6×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 3-оксоциклобутанкарбоксамида (327 мг, 66%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,56 (с., 1 H), 7,01 (с., 1 H), 3,20-3,00 (м., 5 H).

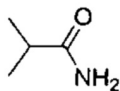


Пример В5: Раствор тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты с температурой 0°C (0,5 г, 3,84 ммоль) в MeCN (15 мл) обрабатывали ЭДК (0,884 г, 4,61 ммоль) и ГОБТ (0,706 г, 4,61 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Медленно добавляли гидроксид аммония (~15М, 0,512 мл, 7,68 ммоль) и смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь обрабатывали водой, насыщали твердым NaCl и экстрагировали водный слой ТГФ (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (0,23 г, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,20 (с., 1 H), 6,73 (с., 1 H), 3,82-3,81 (м., 2 H), 3,30-3,21 (м., 2 H), 2,30-2,27 (м., 1 H), 1,60-1,46 (м., 4 H).

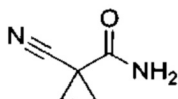


Пример В6: Раствор метоксиацетилхлорида (0,421 мл, 4,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям к смеси NH_4OH (~15 М, 12,3 мл, ~184 ммоль) в ТГФ (12,29 мл) и

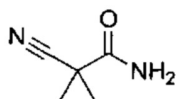
перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь насыщали твердым NaCl, экстрагировали ДХМ (5×), промывали объединенные органические слои насыщ. NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-метоксиацетамида (226 мг, 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,20 (с., 2 H), 3,70 (с., 2 H), 3,27 (с., 3 H).



Пример В7: Раствор изобутирилхлорида (0,983 мл, 9,39 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям к смеси ТГФ (25 мл) и NH₄OH (~15 М, 25 мл, ~375 ммоль), перемешивали при КТ в течение 30 минут, обрабатывали твердым NaCl до насыщения и экстрагировали ДХМ (5×). Объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением изобутирамида (811 мг, 99%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,15 (с., 1 H), 6,62 (с., 1 H), 2,34-2,24 (м., 1 H), 0,96 (д., J=6,9 Гц, 6 H); МС (ЭСИ) m/z: 8,2 (M+H⁺).



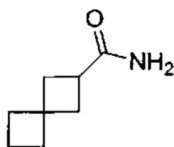
Пример В8: Карбонилдиимидазол (0,730 г, 4,50 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-циано-1-циклопропанкарбоновой кислоты (0,5 г, 4,50 ммоль) в EtOAc (45 мл) в атмосфере аргона, нагревали до 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали до КТ и добавляли по каплям к NH₄OH (~15 М, 2,4 мл, ~36 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (5×). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-цианоциклопропанкарбоксамид (412 мг, 83%) в виде белесого твердого вещества. МС (ЭСИ) m/z: 111,1 (M+H⁺).



Пример В9: Раствор КОН (2,63 г, 46,8 ммоль) в MeOH (26,2 мл) обрабатывали метил-2-циано-2,2-диметилпропаноатом (0,5 г, 3,93 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь концентрировали до сухого состояния, растворяли в H₂O, подкисляли до pH=2 3М HCl, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-циано-2-метилпропановой кислоты (320 мг, 72%) в виде белого аморфного твердого вещества.

[0297] КДИ (0,717 г, 4,42 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-циано-2-метилпропановой кислоты (0,5 г, 4,42 ммоль) в EtOAc (44 мл) в атмосфере аргона, нагревали до 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали до КТ и добавляли по каплям к NH₄OH (2,357 мл, 35,4 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (5×). Объединенные

органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-циано-2-метилпропанамида (347 мг, 70%) в виде белесого твердого вещества.



10 Пример В10: Раствор диэтил-1,1-циклобутандикарбоксилата (3 г, 14,98 ммоль) с температурой 0°C в Et_2O (74,9 мл) медленно обрабатывали LiAlH_4 (2М в ТГФ, 15 мл, 30,0 ммоль), нагревали при 35°C в течение 3 часов, охлаждали до 0°C и осторожно гасили H_2O (1,14 мл), 20% KOH (1,14 мл), и H_2O (3,42 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, высушивали над MgSO_4 и нерастворимые вещества извлекали фильтрацией

15 и тщательно промывали EtOAc . Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением циклобутан-1,1-диилдиметанол (1,77 г, 102%).

[0298] Раствор с температурой 0°C циклобутан-1,1-диилдиметанола (1,77 г, 15,24 ммоль) в пиридине (30 мл) обрабатывали по частям п-толуолсульфонилхлоридом (8,72 г, 45,7 ммоль) на протяжении 10 минут, оставляли для медленного нагревания до КТ

20 и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ и фильтрат обрабатывали H_2O и экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические слои промывали 2М HCl (2×), затем насыщ. NaHCO_3 (1×), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением циклобутан-1,1-

25 диилбис(метилден)бис(4-метилбензенсульфоната) (5,92 г, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,72 (м., 4 Н), 7,46 (д., $J=8,1$ Гц, 4 Н), 3,93 (с., 4 Н), 2,41 (с., 6 Н), 1,76-1,64 (м., 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 447,1 ($M+\text{Na}^+$).

[0299] Суспензию NaH (60% в минеральном масле, 1,394 г, 34,9 ммоль) в ДМФ (35

30 мл) добавляли по каплям диизопропилмалонат (5,30 мл, 27,9 ммоль), а затем циклобутан-1,1-диилбис(метилден)бис(4-метилбензенсульфонат) (5,92 г, 13,94 ммоль) и KI (0,231 г, 1,394 ммоль), и нагревали при 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, выливали на насыщ. NH_4Cl , экстрагировали гексаном (2×), и объединенные органические слои промывали H_2O , высушивали над MgSO_4 и концентрировали до сухого состояния с

35 получением неочищенного диизопропилспиро[3.3]гептан-2,2-дикарбоксилата (5,17 г, 138%), который используют без очищения.

[0300] Раствор диизопропилспиро[3.3]гептан-2,2-дикарбоксилата (2,85 г, 10,62 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали 2Н NaOH (31,9 мл, 63,7 ммоль) и нагревали при 50°C в течение ночи. Органические слои извлекали под пониженным давлением, водный

40 остаток подкисляли 3М HCl , охлаждали до 5°C , и твердое вещество собирали фильтрацией. Фильтрат экстрагировали ДХМ (2×), затем EtOAc (2×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и объединяли с первым твердым веществом с получением спиро[3.3]гептан-2,2-

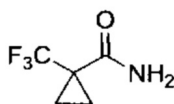
45 дикарбоновой кислоты (1,737 г, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,58 (с., 2 Н), 2,39 (с., 4 Н), 1,91 (т., $J=7,5$ Гц, 4 Н), 1,71 (м., 2 Н).

[0301] Раствор спиро[3.3]гептан-2,2-дикарбоновой кислоты (1,737 г, 9,43 ммоль) в пиридине (20 мл) нагревали при 115°C в течение ночи, охлаждали до КТ и

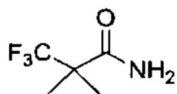
концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали 6М HCL, экстрагировали ДХМ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (1,21 г, 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,98 (с., 1 H), 2,85 (м., 1 H), 2,15-2,03 (м., 4 H), 1,96 (т., J=7,3 Гц, 2 H), 1,84 (т., J=7,3 Гц, 2 H), 1,76-1,70 (м., 2 H).

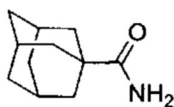
[0302] Раствор спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (0,5 г, 3,57 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,406 мл, 4,64 ммоль), добавляли 1 каплю ДМФ и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь добавляли по каплям к смеси NH₄OH (5 мл, 128 ммоль) и ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали H₂O, твердые вещества извлекали фильтрацией, фильтрат насыщали твердым NaCl, экстрагировали 3:1 ДХМ/ТГФ (3×), и объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO₃, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением спиро[3.3]гептан-2-карбоксамид (440 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,07 (с., 1 H), 6,62 (с., 1 H), 2,76 (м., 1 H), 2,01 (м., 4 H), 1,96 (т., J=7,2 Гц, 2 H), 1,80 (м., 2 H), 1,76-1,69 (м., 2 H).



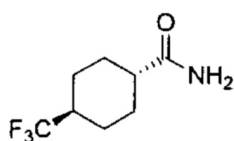
Пример В11: Раствор 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (0,5 г, 3,24 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,355 мл, 4,06 ммоль) и добавляли 1 каплю ДМФ, перемешивали в течение 1 ч при КТ, добавляли по каплям к раствору NH₄OH (~15М, 5 мл, ~75 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и тщательно промывали 4:1 ДХМ/ТГФ. Фильтрат насыщали твердым NaCl, экстрагировали 4:1 ДХМ/ТГФ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид (440 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,31 (с., 1 H), 7,15 (с., 1 H), 1,29-1,24 (м., 2 H), 1,19-1,15 (м., 2 H).



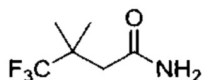
Пример В12: Раствор 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой кислоты (0,5 г, 3,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,350 мл, 4,00 ммоль) и добавляли 1 каплю ДМФ, перемешивали при КТ в течение 1 часа, добавляли по каплям к раствору NH₄OH (~15М, 5 мл, ~75 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали 4:1 ДХМ/ТГФ, фильтрат, насыщенный твердым NaCl, экстрагировали 4:1 ДХМ/ТГФ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропанамид (370 мг, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,42 (с., 1 H), 7,35 (с., 1 H), 1,29 (с., 6H).



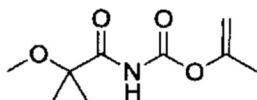
Пример В13: Раствор адамантан-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 11,10 ммоль) в EtOAc (20 мл) обрабатывали КДИ (2,00 г, 12,33 ммоль), перемешивали при КТ в течение 20 минут, обрабатывали NH_4OH (~14М, 5 мл, ~70 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 20 минут. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , твердые вещества собирали фильтрацией и высушивали с получением адамантан-1-карбоксамид (1,74 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,91 (с., 1 H), 6,65 (с., 1 H), 1,92 (м., 3 H), 1,74-1,71 (м., 6 H), 1,68-1,57 (м., 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 180,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример В14: Раствор транс-4-трифторметилциклогексанкарбоновой кислоты (0,5 г, 2,55 ммоль) в тионилхлориде (3,70 мл, 51,0 ммоль) нагревали до 60°C в течение 1 часа, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Материал выпаривали совместно с толуолом (2х), растворяли в EtOAc (5 мл), обрабатывали насыщ. NaHCO_3 (5 мл), затем NH_4OH (~13М, 0,588 мл, ~7,65 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамид (380 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета.



Пример В15: Раствор 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты [см.: US 2010/0240663] (0,6 г, 3,53 ммоль) в тионилхлориде (6 мл, 82 ммоль) нагревали при 60°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл), добавляли по каплям к смеси ТГФ (8 мл) и NH_4OH (~15М, 8 мл, ~120 ммоль), и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердый NaCl добавляли до насыщения, смесь экстрагировали 4:1 ДХМ/ТГФ (3х), и объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида (240 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,46 (с., 1 H), 6,93 (с., 1 H), 2,20 (с., 2 H), 1,18 (с., 6 H).



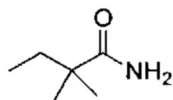
Пример В16: Раствор метил-2-гидроксиизобутирата (2 г, 16,93 ммоль) в ДМФ (20 мл) с температурой 0°C обрабатывали NaN (60% в минеральном масле, 0,813 г, 20,33 ммоль), перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C, обрабатывали йодметаном (1,269 мл, 20,29 ммоль), оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, гасили холодным насыщ. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (3×), и объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO₃, 10% LiCl, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с

получением метил-2-метокси-2-метилпропаноата (2,08 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,64 (с., 3 H), 3,11 (с., 3 H), 1,30 (с., 6 H).

[0303] Раствор метил-2-метокси-2-метилпропаноата (2,08 г, 15,74 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали раствором KOH (1,766 г, 31,5 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Органические слои извлекали под пониженным давлением, водный остаток промывали 1:1 hex/Et₂O, подкисляли 3N HCl, экстрагировали ДХМ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-метокси-2-метилпропановой кислоты (1,24 г, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,48 (с., 1 H), 3,12 (с., 3 H), 1,27 (с., 6 H).

[0304] Раствор 2-метокси-2-метилпропановая кислота (1,24 г, 10,50 ммоль) и ГОБТ (2,090 г, 13,65 ммоль) в MeCN (26,2 мл) обрабатывали по частям ЭДК (2,62 г, 13,65 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. NH₄OH (~15 M, 2,04 мл, ~30,6 ммоль) добавляли и смесь, перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали 50% насыщ. солевой раствор, насыщенный твердым NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-метокси-2-метилпропанамид (860 мг, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,14 (с., 1 H), 7,02 (с., 1 H), 3,12 (с., 3 H), 1,21 (с., 6 H).

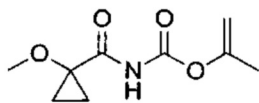
[0305] Раствор 2-метокси-2-метилпропанамид (0,25 г, 2,134 ммоль) с температурой -78°C в ТГФ (6 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амида лития (1M в ТГФ, 2,77 мл, 2,77 ммоль) перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли по каплям раствор изопропенилхлорформиата (0,257 мл, 2,347 ммоль) в ТГФ (1 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Смесь нагревали до КТ, перемешивали в течение 1 часа, гасили насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением проп-1-ен-2-ил (2-метокси-2-метилпропаноил)карбамата (440 мг, 102%). MS(ESI) m/z: 202,1 (M+H⁺).



Пример В17: Раствор 2,2-диметилбутановой кислоты (1,0 г, 8,61 ммоль) в ДХМ (30 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (1,130 мл, 12,91 ммоль), затем каталитическим количеством ДМФ (1 капля) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. По каплям добавляли раствор NH₄OH (~15M, 4 мл, 60 ммоль) в ТГФ (10 мл), и перемешивали смесь при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и остаток растворяли в EtOAc, промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2,2-диметилбутанамид (500 мг,

50%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,95 (с., 1 H), 6,69 (с., 1 H), 1,42 (кв., $J=7,5$ Гц, 2 H), 1,00 (с., 6 H), 0,73 (т., $J=7,5$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 116,2 ($M+H^+$).

5



10

Пример В18: Раствор метил- 1-гидроксициклопропан-1-карбоксилата (1 г, 8,61 ммоль) с температурой 0°C в ДМФ (10 мл) обрабатывали NaH (60% в минеральном масле, 0,689 г, 17,22 ммоль), перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, обрабатывали йодметаном (0,646 мл, 10,33 ммоль), оставляли для медленного нагревания до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl , разбавляли водой и экстрагировали Et_2O (3х). Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором, высушивали и концентрировали с получением метил-1- метоксициклопропан-1- карбоксилата (1,10 г, 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 3,62 (с., 3 H), 3,27 (с., 3 H), 1,12-1,11 (м., 4 H).

15

[0306] Раствор метил-1-метоксициклопропан-1-карбоксилата (1,10 г, 8,45 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли по каплям раствор KOH (0,948 г, 16,90 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до небольшого объема, промывали 1:1 Hex/ Et_2O и водный слой выливали на лед и подкисляли 3М HCl. Смесь экстрагировали ДХМ (3х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метоксициклопропан-1- карбоновая кислота (392 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,53 (с., 1 H), 3,26 (с., 3 H), 1,06-1,05 (м., 4H).

25

[0307] Раствор 1-метоксициклопропан-1-карбоновой кислоты (0,392 г, 3,38 ммоль) и ГОБТ (0,672 г, 4,39 ммоль) в MeCN (8,44 мл) обрабатывали по частям ЭДК (0,841 г, 4,39 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали NH_4OH (~15М, 0,657 мл, ~9,9 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали соевым раствором, экстрагировали 4:1 EtOAc/ТГФ (4х), объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метоксициклопропан-1- карбоксамида (230 мг, 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,47 (с., 1 H), 7,26 (с., 1 H), 3,21 (с., 3 H), 0,95-0,94 (м., 4 H).

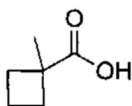
30

35

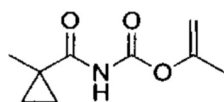
[0308] Раствор 1-метоксициклопропан-1-карбоксамида с температурой -78°C (0,23 г, 1,998 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1М ТГФ, 2,80 мл, 2,80 ммоль), перемешивали в течение 0,5 ч, обрабатывали по каплям раствором изопропенилхлорформиат (0,262 мл, 2,397 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл), перемешивали в течение 1 ч при -78°C , оставляли для медленного нагревания до КТ и перемешивали в течение 1 часа. Смесь гасили насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением проп-1-ен-2-ила (1-метоксициклопропан-1-карбонил) карбамата (0,423 г, 106%). МС(ЭСИ) m/z : 222,1 ($M+\text{Na}^+$).

40

45

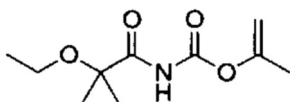


Пример В19: Раствор диизопропиламина с температурой 0°C (17 мл, 121 ммоль) в ТГФ (50 мл) обрабатывали н-бутиллитием (2,5М в гексане, 48 мл, 120 ммоль), перемешивали в течение 10 минут, обрабатывали циклобутанкарбоновой кислотой (5,00 г, 49,9 ммоль) и перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли метилйодид (9,00 г, 63,4 ммоль), смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов, затем концентрировали до сухого состояния. Смесь обрабатывали насыщ. NH_4Cl , экстрагировали ДХМ (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метилциклобутанкарбоновой кислоты (3,54 г, 62%) в виде масла коричневого цвета.



Пример В20: Раствор 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (1,24 г, 12,39 ммоль) и ГОБТ (2,47 г, 16,1 ммоль) в MeCN (31 мл) обрабатывали по частям ЭДК (3,09 г, 16,1 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали NH_4OH (~15М, 2,4 мл, ~36 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали 50% насыщ. солевым раствором, затем твердым NaHCO_3 до насыщения, и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метилциклопропанкарбоксамида (1,35 г, 110%) который использовали без дополнительного очищения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,01 (ш. с., 1 H), 6,81 (ш. с., 1 H), 1,20 (с., 3 H), 0,92-0,88 (м., 2 H), 0,47-0,43 (м., 2 H).

[0309] Раствор 1-метилциклопропанкарбоксамида с температурой -78°C (1,35 г, 13,62 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1 М ТГФ, 17,7 мл, 17,7 ммоль), перемешивали в течение 0,5 ч, обрабатывали по каплям раствором изопропенилхлорформиата (1,94 мл, 17,7 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем позволяли нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 часа. Смесь гасили насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного проп-1-ен-2-ил-(1-метилциклопропанкарбонил)карбамата (2,9 г, 116%), который использовали без дополнительного очищения.



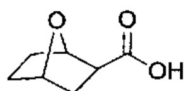
Пример В21: К суспензии с температурой 0°C NaH (60% по массе в минеральном масле, 1,4 г, 35,0 ммоль) в ДМФ (11 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям раствор метил 2-гидроксиизобутират (2,0 г, 16,93 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, оставляли для нагревания до КТ, и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь повторно охлаждали до 0°C, обрабатывали по каплям йодэтаноом (6,0 г, 35,3 ммоль) и перемешивали в течение ночи после отработки охлаждающей ванны. Смесь

разбавляли водой, экстрагировали Et₂O (5×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением метил-2-этокси-2-метилпропаноата (1,6 г, 65%) в виде масла светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,63 (с., 3 H), 3,31 (кв., J=7,0 Гц, 2 H), 1,30 (с., 6 H), 1,06 (т., J=7,0 Гц, 3 H).

[0310] В раствор метил 2-этокси-2-метилпропаноата (1,6 г, 10,95 ммоль) в MeOH (14 мл) добавляли по каплям раствор КОН (1,228 г, 21,89 ммоль) в воде (7 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали водой, промывали Et₂O (2×) и водный слой подкисляли до pH 2 с использованием 2М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-этокси-2-метилпропановой кислоты (1,1 г, 76%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-L): δ 12,42 (с., 1 H), 3,34 (кв., J=7,0 Гц, 2 H), 1,28 (с., 6 H), 1,06 (т., J=7,0 Гц, 3 H).

[0311] Раствор 2-этокси-2-метилпропановой кислоты (1,1 г, 8,32 ммоль) в MeCN (15 мл) обрабатывали ЭДК (1,596 г, 8,32 ммоль) и ГОБТ (1,275 г, 8,32 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали NH₄OH (~15М, 1,7 мл, ~25,5 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и воде, экстрагировали EtOAc (5×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-этокси-2-метилпропанамид (1,1 г, 101%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,03 (с., 2 H), 3,31 (кв., J=7,0 Гц, 2 H), 1,21 (с., 6 H), 1,10 (т., J=7,0 Гц, 3 H).

[0312] Раствор 2-этокси-2-метилпропанамид с температурой -78°C (1,1 г, 8,39 ммоль) в ТГФ (37 мл), в атмосфере аргона, обрабатывали LiHMDS (1 М в ТГФ, 11 мл, 11 ммоль) перемешивали в течение 0,5 ч, обрабатывали раствором изопропенилхлорформиата (1,46 г, 12,10 ммоль) в ТГФ (2 мл), перемешивали в течение 15 минут при -78°C, затем медленно нагревали до КТ после отработки охлаждающей ванны. Смесь обрабатывали насыщ. NH₄Cl, экстрагировали ДХМ (4×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением проп-1-ен-2-ил-(2-этокси-2-метилпропаноил)карбамата (2,0 г, 84%) в виде масла оранжевого цвета.



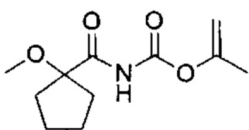
Пример В22: Акрилонитрил (2,50 г, 47,1 ммоль) обрабатывали по частям хлоридом цинка (1,926 г, 14,13 ммоль), перемешивали при КТ в течение 10 минут, обрабатывали фураном (10,38 мл, 143 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 14 ч. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали, получая в виде смеси экзо- и эндоизомеров 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонитрила (4,75 г, 83%) в виде бледного масла.

[0313] Смесь экзо- и эндоизомеров 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонитрила (4,70 г, 38,8 ммоль) в EtOAc (30 мл) растворяли в EtOAc (30 мл), обрабатывали 10% Pd/C (0,300 г, 0,282 ммоль) и гидрировали (20 фунтов на кв. дюйм) в течение 2 часов. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением смеси экзо- и эндоизомеров 7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-

карбонитрила (4,80 г, 100%) в виде бесцветного масла.

[0314] Раствор смеси экзо- и эндоизомеров 7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонитрила (4,80 г, 39,0 ммоль) в EtOH (30 мл) обрабатывали KOH (10 М, 10 мл, 100 ммоль), нагревали при 100°C в течение 90 минут, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали водой, подкисляли до pH 1 с использованием конц. HCl, насыщали твердым NaCl и экстрагировали МТБЭ (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением экзо-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (2,40 г, 43%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,13 (с., 1 H), 4,64 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 4,51 (т., J=4,8 Гц, 1 H), 2,57 (д.д., J=9,1, 4,8 Гц, 1 H), 1,88-1,83 (м., 1 H), 1,63-1,38 (м., 5 H).



Пример В23: Раствор циклопентанона (2,0 г, 23,78 ммоль) в ДХМ (30 мл) обрабатывали хлоридом цинка (0,5М в ТГФ, 4,76 мл, 2,378 ммоль), а затем триметилсилилцианидом (3,83 мл, 28,5 ммоль), и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (1×), органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали ТГФ (5 мл) и HCl (2М, 4 мл), перемешивали при КТ в течение 3 часов, затем органические слои извлекали под пониженным давлением. Добавляли дополнительный HCl (12 М, 5 мл), смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов, затем охлаждали до КТ, обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-

гидроксициклопентанкарбоновая кислота (2,3 г, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,28 (с., 1 H), 4,92 (с., 1 H), 1,93-1,83 (м., 2 H), 1,74-1,57 (м., 6 H).

[0315] Раствор 1-гидроксициклопентанкарбоновой кислоты (1,4 г, 10,76 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали конц. H₂SO₄ (1 капля), нагревали при 65°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (3×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением метил-1-гидроксициклопентанкарбоксилата (1,45 г, 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,79 (с., 3H), 2,92 (ш. с., 1 H), 2,11-2,00 (м., 2 H), 1,91-1,83 (м., 2H), 1,82-1,72 м., 4H).

[0316] Суспензию с температурой 0°C NaH (60% в минеральном масле, 0,644 г, 16,09 ммоль) (предварительно промытую гексаном, 2×) в ТГФ (10 мл) медленно обрабатывали раствором метил-1-гидроксициклопентанкарбоксилата (1,45 г, 10,06 ммоль) в ТГФ (10 мл), перемешивали при 0°C в течение 15 минут, обрабатывали йодметаном (1,258 мл, 20,12 ммоль), нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в насыщ. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния

с получением метил-1-метоксициклопентанкарбоксилата (1,0 г, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,76 (с., 3 H), 3,24 (с., 3 H), 1,98-1,96 (м., 4 H), 1,76-1,74 (м., 4 H).

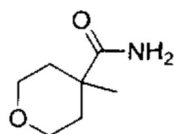
[0317] Раствор метил-1-метоксициклопентанкарбоксилата (1,00 г, 6,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали раствором LiOH (0,531 г, 12,64 ммоль) в воде (5 мл), перемешивали при КТ в течение ночи и концентрировали до сухого состояния.

Остаток разбавляли водой, подкисляли HCl (2М, 6 мл), экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 1-

метоксициклопентанкарбоновой кислоты (900 мг, 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,31 (с., 3 H), 2,05-2,03 (м., 4 H), 1,78-1,77 (м., 4 H) [CO_2H не наблюдается].

[0318] Раствор 1-метоксициклопентанкарбоновой кислоты (0,9 г, 6,24 ммоль) в EtOAc (30 мл) обрабатывали КДИ (1,316 г, 8,12 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, обрабатывали NH_4OH (~15М, 0,729 мл, ~10,9 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метоксициклопентанкарбоксамида (900 мг, 101%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,45 (ш. с., 1 H), 5,42 (ш. с., 1 H), 3,24 (с., 3 H), 2,07-2,04 (м., 2 H), 1,90-1,87 (м., 2 H), 1,75-1,73 (м., 4H).

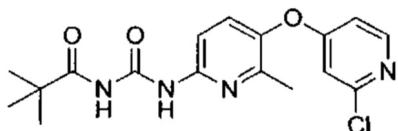
[0319] Раствор 1-метоксициклопентанкарбоксамида с температурой -78°C (0,9 г, 6,29 ммоль) в ТГФ (40 мл), в атмосфере аргона, обрабатывали LiHMDS (1М в ТГФ, 8,17 мл, 8,17 ммоль), перемешивали в течение 0,5 ч, обрабатывали раствором изопропенилхлорформиата (0,824 мл, 7,54 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешивали при -78°C в течение 15 минут, нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 часа. Смесь обрабатывали насыщ. NH_4Cl , слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (1х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного проп-1-ен-2-ил(1-метоксициклопентанкарбонил)карбамата (1,5 г, 105%) который использовали без дополнительного очищения. МС (ЭСИ) m/z : 228,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



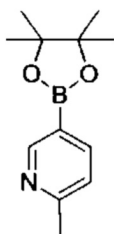
Пример В24: Раствор метил-4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (5,00 г, 31,6 ммоль) в 1:1:1 диоксане/воде/MeOH (60 мл) обрабатывали гидратом гидроксида лития (5,31 г, 126 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь частично концентрировали, разбавляли водой и EtOAc и подкисляли до pH=1 6М HCl. Слои разделяли, водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (4,61 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,29 (с., 1 H), 3,65 (dt, $J=11,8, 4,3$ Гц, 2 H), 3,33-3,32 (м., 2 H), 1,87-1,86 (м., 2 H), 1,35 (ddd, $J=13,5, 9,9, 4,1$ Гц, 2 H), 1,13 (с., 3 H).

[0320] Смесь 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (2,60 г, 18,0 ммоль),

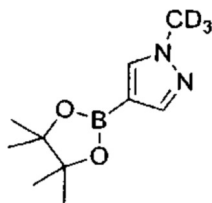
ГОБТ (2,76 г, 18,0 ммоль) и ЭДК (4,49 г, 23,4 ммоль) в MeCN (75 мл) перемешивали при КТ в течение 3 часов, обрабатывали NH_4OH (~15М, 7 мл, ~105 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, и остаток разделяли между насыщ. соевым раствором (40 мл) и ДХМ (100 мл). Водный экстрагировали ТГФ (50 мл) и ДХМ (5×30 мл). Объединенные органические слои промывали 10% водным K_2CO_3 (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида (1,83 г, 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,14 (с., 1 Н), 6,86 (с., 1 Н), 3,60 (dt, $J=11,7, 4,5$ Гц, 2 Н), 3,36 (м., 2 Н), 1,91-1,89 (м., 2 Н), 1,30 (м., 2 Н), 1,08 (с., 3 Н).



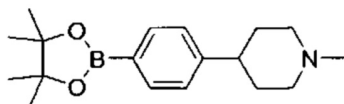
Пример С1: В раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,330 г, 3,26 ммоль) в ДХЭ (9,05 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,285 мл, 3,26 ммоль), нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А8 (0,640 г, 2,72 ммоль) и пиридину (1,289 г, 16,29 ммоль) в ТГФ (9,05 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидина (813 мг, 83%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,15 (с., 1 Н), 10,40 (с., 1 Н), 8,27 (д, $J=5,8$ Гц, 1 Н), 7,90 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,02 (д, $J=2,3$ Гц, 1 Н), 6,92 (д.д., $J=5,8, 2,3$ Гц, 1 Н), 2,22 (с., 3 Н), 1,19 (с., 9 Н); МС (ЭСИ) m/z : 363,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



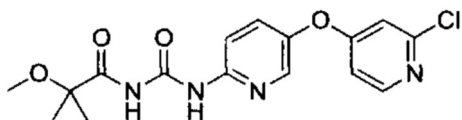
Пример С2: Суспензию 5-бром-2-метилпиридина (0,4 г, 2,325 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,768 г, 3,02 ммоль), KOAc (0,685 г, 6,98 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{ДФФФ})$ -ДХМ (0,114 г, 0,140 ммоль) в диоксане (7,05 мл) нагревали при 85°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и тщательно промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (509 мг, 100%) в виде масла коричневого цвета.



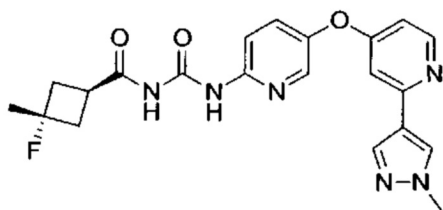
Пример С3: Суспензию гидрида натрия с температурой 0°C (60% в минеральном масле, 0,928 г, 23,2 ммоль) в ДМФ (12 мл) обрабатывали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 10 диоксaborолан-2-ил)-1Н-пиразолом (3,00 г, 15,46 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли тридейтеройодметан (2,98 г, 20,56 ммоль), смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали насыщ. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические
 15 слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1-(тридейтерометил)-1Н-пиразола (1,05 г, 32%) в виде масла. МС (ЭСИ) м/з: 212,2 (М+Н⁺).



Пример С4: Суспензию 4-(4-бром-фенил)-1-метил-пиперидина (0,3 г, 1,18 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,390 г, 1,534 ммоль), калия ацетат [КОAc] (0,232 г, 2,361 ммоль) и аддукт PdCl₂(ДФФФ)-ДХМ (0,096 г, 0,118 ммоль) в диоксане (6 мл) барботировали
 25 Ag и нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)фенил)пиперидина (предполагаемый выход 100%). МС(ЭСИ)
 30 м/з: 302,3 (М+Н⁺).



Пример С5: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,545 г, 2,71 ммоль), примеру А9 (0,30 г, 1,354 ммоль) и N-метилпирролидина (0,141 мл, 1,354 ммоль) в диоксане (10 мл нагревали при 80°C в течение ночи и затем охлаждали до КТ. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои
 35 промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид (0,25 г, 50%). МС(ЭСИ) м/з: 365,1 (М+Н⁺).



Пример 1: Карбонилдиимидазол (42,6 г, 263 ммоль) медленно добавляли к раствору 3-оксо-циклопропанкарбоновой кислоты (25,0 г, 219 ммоль) в ДХМ (500 мл), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали бензиловым спиртом (24,17 г, 223 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (2х), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (29,5 г, 66%) в виде бесцветного сиропа. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,38-7,35 (м., 5 Н); 5,14 (с., 2 Н); 3,62 (м., 5 Н); МС (ЭСИ) m/z : 227,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0321] В раствор бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (11,05 г, 54,1 ммоль) с температурой -78°C в ТГФ (155 мл) добавляли по каплям метилбромид магния (3М в Et_2O , 27,1 мл, 81 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Добавляли насыщенный NH_4Cl , смесь экстрагировали EtOAc (2х), и объединенные органические экстракты высушивали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (ацетон/гексан) с получением бензил-3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоксилата (5,589 г, 47%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,36-7,29 (м., 5 Н); 5,08 (м., 3 Н); 2,75-2,66 (м., 1 Н); 2,13-2,12 (м., 4 Н); 1,21 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 243,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0322] Раствор бензил-3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоксилата (5,589 г, 25,4 ммоль) в ДХМ (125 мл) с температурой -78°C под Ar, обрабатывали трифторидом диэтиламиносеры (ДЭАС) (5,03 мл, 38,1 ммоль), смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч, затем позволяли нагреться до КТ в течение ночи. Смесь гасили насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (Et_2O /Hex) с получением бензил-3-метил-транс(3-фторциклобутанкарбоксилата) (3,82 г, 68%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,35 (м., 5 Н); 5,10 (с., 2 Н); 3,23 (м., 1 Н); 2,54 (м., 2 Н); 2,32 (м., 2 Н); 1,38 (д, $J=22,3$ Гц, 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 245,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0323] Раствор бензил-3-метил-транс(3-фторциклобутанкарбоксилата) (3,823 г, 17,20 ммоль) в MeOH (100 мл) обрабатывали 10% палладием на угле (сухим) (1,831 г, 1,720 ммоль) и гидрировали при атмосферном давлении (баллон) в течение ночи. Смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 3-метил-транс(3-фторциклобутанкарбоновой кислоты) (1,83 г, 81%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,29 (с., 1 Н); 3,10-3,01 (м., 1 Н); 2,48-2,47 (м., 2 Н); 2,32-2,21 (м., 2 Н); 1,39 (д, $J=22,3$ Гц, 3 Н).

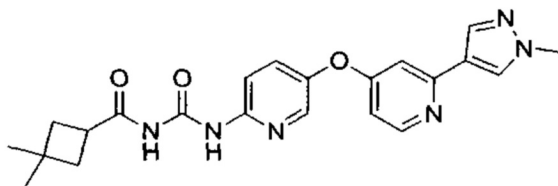
[0324] Раствор 3-метил-транс(3-фторциклобутанкарбоновой кислоты) (0,124 г, 0,935

ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,246 мл, 2,81 ммоль) и каталитическим ДМФ (1 капля) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, растворяли в толуоле (5 мл), обрабатывали порошком цианата серебра (0,561 г, 3,74 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 часов.

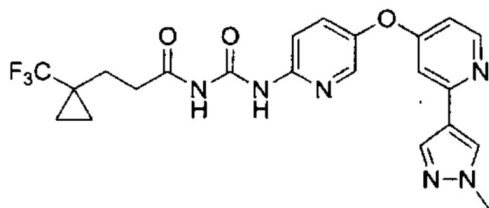
Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А2 (0,1 г, 0,374 ммоль) в пиридине (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали EtOAc и 1Н NaOH, фильтровали через диатомовую землю и слои фильтрата разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2х); водный слой нейтрализовали 2Н HCl и экстрагировали EtOAc (2х). Фильтрационный осадок промывали 2Н HCl, фильтрат нейтрализовали NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2х). Все органические экстракты объединяли, высушивали над MgSO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной ТСХ (MeOH/ДХМ). Материал отмывали с силикагеля MeOH/ДХМ, концентрировали до сухого состояния, растворяли в MeCN/H₂O,

замораживали и лиофилизировали с получением транс-3-фтор-3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

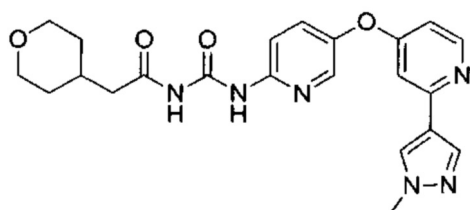
циклобутанкарбоксамида (15 мг, 9,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,95 (с., 1 Н), 10,81 (с., 1 Н), 8,32 (д, J=5,7 Гц, 1 Н), 8,22-8,20 (м., 2 Н), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,91 (д, J=0,7 Гц, 1 Н), 7,68 (д.д., J=9,0, 3,0 Гц, 1 Н), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 6,65 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,82 (м., 1 Н), 3,79 (с., 3 Н), 2,39-2,25 (м., 4 Н), 1,35 (м., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z: 425,2 (M+H⁺).



Пример 2: Суспензию согласно примеру В1 (0,074 г, 0,584 ммоль) в ДХЭ (6 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,051 мл, 0,584 ммоль), перемешивали при КТ в течение 30 минут, затем нагревали до 83°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,13 г, 0,486 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) и пиридину (0,197 мл, 2,43 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Остаток растирали с MeCN, обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением 3,3-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (125 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,11 (с., 1 Н), 10,70 (с., 1 Н), 8,37 (д, J=5,7 Гц, 1 Н), 8,27-8,25 (м., 2 Н), 8,07 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,96 (д, J=0,7 Гц, 1 Н), 7,72 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,23 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,24 (м., 1 Н), 2,03-1,87 (м., 4 Н), 1,13 (с., 3 Н), 1,05 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z: 421,2 (M+H⁺).



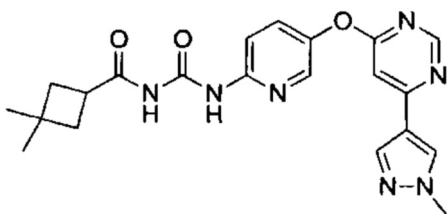
Пример 3: Суспензию согласно примеру В2 (0,081 г, 0,449 ммоль) в ДХЭ (6 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,039 мл, 0,449 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем нагревали до 83°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,10 г, 0,374 ммоль) и пиридину (0,151 мл, 1,871 ммоль) в ТГФ (6 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, ультразвуком в течение 5 минут и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропанамида (98 мг, 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,98 (с., 1 H), 10,89 (с., 1 H), 8,37 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,27-8,25 (м., 2 H), 8,08 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,73 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,23 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,57 (т., J=8,0 Гц, 2 H), 1,87 (т., J=8,0 Гц, 2 H), 0,91 (м., 2 H), 0,78 (м., 2 H); МС (ЭСИ) м/з: 475,1 (M+H⁺).



Пример 4: В раствор тетрагидропиран-4-илацетилхлорида (0,500 г, 3,07 ммоль) в ТГФ (25 мл) с температурой 0°C добавляли по каплям NH₄OH (~15М, 2,05 мл, ~30,7 ммоль), оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, выпаривали совместно с ИПС (2×), затем суспендировали в ИПС и твердые вещества извлекали фильтрацией. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамид (510 мг, 116%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,25 (с., 1 H), 6,73 (с., 1 H), 3,78 (д.д., J=11,4, 4,1 Гц, 2 H), 3,29-3,19 (м., 2 H), 2,15-1,92 (м., 2 H), 1,91-1,78 (м., 1 H), 1,58-1,48 (м., 2 H), 1,23-1,06 (м., 2 H); МС (ЭСИ) м/з: 144,1 (M+H⁺).

[0325] К суспензии 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамида (0,44 г, 3,07 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,336 мл, 3,84 ммоль), затем нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетилизотиоцианата (470 мг, 90%). Раствор неочищенного 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетилизотиоцианата (0,100 г, 0,591 ммоль) и вещества согласно примеру А2 (0,105 г, 0,394 ммоль) в ТГФ (6 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией;

5 фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Выделенный материал повторно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК) и органические слои
 10 извлекали под пониженным давлением. Водный остаток замораживали и лиофилизировали. Твердое вещество обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (3×), и объединенные органические слои промывали H₂O, концентрировали до сухого состояния, растворяли в 4:1 MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с
 15 получением N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамида (22 мг, 13%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,44 (с., 1H), 10,89 (с., 1H), 8,36 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,25 (с., 1H), 8,19 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,95 (с., 1H), 7,64 (м., 1H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,68 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 3,84 (с., 3H), 3,80 (м., 2H), 3,26 (д, J=11,7 Гц, 2H), 2,22 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,94 (м., 1H), 1,56 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,18 (м., 2H); МС (ЭСИ) m/z: 437,2 (M+H⁺).

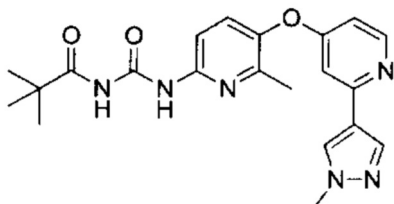


25 Пример 5: Суспензию NaH с температурой -10°C (60% в минеральном масле, 0,726 г, 18,16 ммоль) в безводном ДМА (15 мл) обрабатывали 6-аминопиридин-3-олом (1,0 г, 9,08 ммоль), перемешивали в холодном виде в течение 30 минут, добавляли по каплям раствор 4,6-дихлорпиримидина (2,029 г, 13,62 ммоль) в ДМА (10 мл), нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов. Смесь обрабатывали H₂O, экстрагировали ДХМ
 30 (3×), и объединенные органические слои промывали 5% LiCl, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc) с получением 5-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амина (1,0 г, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,62 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м., 2H), 6,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,00 (с., 2H); МС (ЭСИ)
 35 m/z: 223,0 (M+H⁺).

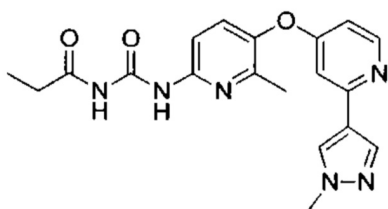
40 [0326] Смесь 5-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амина (0,50 г, 2,246 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,467 г, 2,246 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,463 г, 4,49 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 6 мл) барботировали аргоном, обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (0,260 г, 0,225 ммоль), повторно барботировали аргоном и
 45 нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали диоксаном и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Материал обрабатывали EtOAc, твердое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOAc и H₂O и высушивали с получением продукта. Слои фильтрата разделяли, органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния, растирали с EtOAc; твердое вещество собирали фильтрацией и объединяли с описанным выше выделенным продуктом с получением 5-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амина

(410 мкг, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,60 (д, $J=1,1$ Гц, 1 Н), 8,44 (с., 1 Н), 8,12 (с., 1 Н), 7,78 (д, $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,30-7,25 (м., 2 Н), 6,48 (д, $J=8,9$ Гц, 1 Н), 5,94 (с., 2 Н), 3,88 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 269,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 [0327] Раствор вещества согласно примеру В1 (0,120 г, 0,944 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,120 г, 0,945 ммоль), нагревали при 100°C в течение 3 часов, концентрировали до сухого состояния, растворяли в ДХМ (10 мл), добавляли к раствору 5-((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,120 г, 0,447 ммоль) в ДХМ (10 мл) и пиридина (0,070 г, 0,885 ммоль), и
10 перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали MeCN , собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением 3,3-диметил-N-((5-((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (95 мкг, 49%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,07 (с., 1 Н), 10,71 (с., 1 Н), 8,63 (с., 1 Н),
15 8,47 (с., 1 Н), 8,26 (д, $J=2,8$ Гц, 1 Н), 8,16 (с., 1 Н), 8,05 (д, $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,75 (д.д., $J=9,0$, 2,8 Гц, 1 Н), 7,43 (с., 1 Н), 3,89 (с., 3 Н), 3,30 (м., 1 Н), 2,00 (м., 4 Н), 1,13 (с., 3 Н), 1,05 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 422,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



25 Пример 6: Суспензию 2,2,2-триметилацетамида (0,065 г, 0,640 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,640 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нагревали до 80°C в течение 2,5 часов, затем охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,15 г, 0,533 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину
30 (0,215 мл, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали EtOAc , выдерживали при КТ и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (150 мкг,
35 69%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,16 (с., 1 Н), 10,41 (с., 1 Н), 8,35 (д, $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,96 (д, $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,91 (м., 1 Н), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,16 (д, $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,61 (д.д., $J=5,7$, 2,5 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3
40 Н), 2,26 (с., 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС (ЭСИ) m/z : 409,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 7: Суспензию пропионамида (0,047 г, 0,640 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали

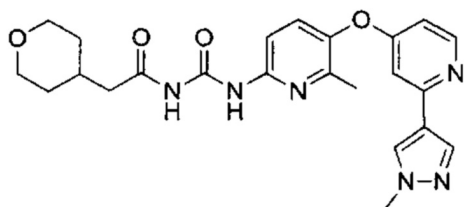
оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,640 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нагревали до 80°C в течение 2,5 часов, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,15 г, 0,533 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину (0,215 мл, 2,67 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали NaHCO₃,

экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния.

Полученный материал обрабатывали EtOAc, выдерживали при КТ, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида (110 мг, 54%)

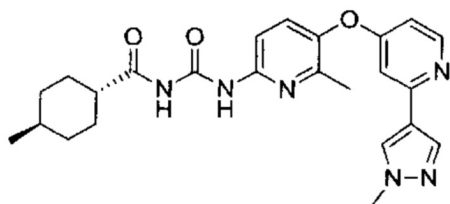
в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,00 (с., 1 Н), 10,80 (с., 1 Н), 8,35 (д, J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,96 (д, J=0,7 Гц, 1 Н), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,41 (кв., J=7,5 Гц, 2 Н), 2,26 (с., 3 Н), 1,05 (т., J=7,5 Гц, 3 Н); МС (ЭСИ) м/з:

381,2 (М+Н⁺).



Пример 8: Раствор неочищенного 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетилизотиоцианата (0,110 г, 0,650 ммоль, см. пример 4) в ДХЭ (7 мл) обрабатывали веществом согласно примеру А6 (0,183 г, 0,650 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли пиридин (0,11 мл, 1,3 ммоль), смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов, обрабатывали ТГФ, затем промывали насыщ. NaHCO₃ и соевым раствором,

высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Полученный материал обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамида (56 мг, 19%) в виде твердого вещества бледного желто-коричневого цвета. МС (ЭСИ) м/з: 451,2 (М+Н⁺).

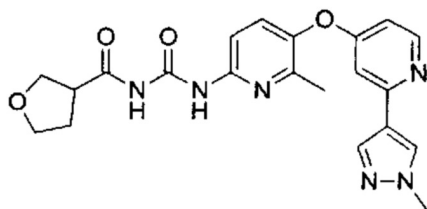


Пример 9: Раствор транс-4-метилциклогексанкарбоновой кислоты (1,00 г, 7,03 ммоль) в EtOAc (15 мл) обрабатывали КДИ (1,425 г, 8,79 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 20 минут. Добавляли гидроксид аммония (~14М, 5,00 мл, ~70,0 ммоль), смесь перемешивали в течение 20 минут, затем концентрировали до сухого состояния.

Материал обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и твердые вещества собирали фильтрацией и высушивали с получением транс-4-метилциклогексанкарбоксамид (842 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,13 (с., 1 Н),

6,61 (с., 1 H), 1,94 (м., 1 H), 1,70 (м., 4 H), 1,25 (м., 3 H), 0,84 (м., 5 H); МС (ЭСИ) m/z : 142,1 ($M+H^+$).

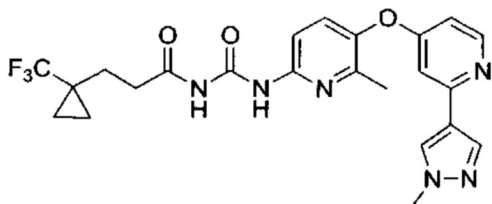
[0328] Раствор транс-4-метилциклогексанкарбоксамида (0,275 г, 1,94 ммоль) в диоксане (7,5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,300 г, 2,36 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (8 мл) и добавляли к суспензии согласно примеру А6 (0,250 г, 0,889 ммоль) в ДХМ (8 мл) и пиридину (0,100 г, 1,264 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением транс-4-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида (262 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,05 (с., 1 H), 10,80 (с., 1 H), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,61 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,16 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,36 (м., 1 H), 2,25 (с., 3 H), 1,75 (м., 4 H), 1,38 (м., 3 H), 0,88 (м., 5 H); МС (ЭСИ) m/z : 449,2 ($M+H^+$).



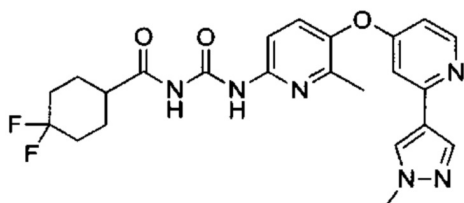
Пример 10: Способ А: Раствор вещества согласно примеру В3 (0,200 г, 1,737 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,200 г, 1,576 ммоль), нагревали при 100°C в течение 3 часов, затем охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (8 мл) и добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,202 г, 0,716 ммоль) в ДХМ (8 мл) и пиридину (0,170 г, 2,149 ммоль), и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида (50 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭСИ) m/z : 423,2 ($M+H^+$).

[0329] Способ В: Раствор тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (4,00 г, 34,4 ммоль) в ДХМ (40 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (5,00 г, 39,4 ммоль) и добавляли каплю ДМФ; смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакцию концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (40 мл), обрабатывали цианатом серебра (8,00 г, 53,4 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Добавляли вещество согласно примеру А6 (3,20 г, 11,4 ммоль) и пиридин (0,090 г, 1,138 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали ДХМ и ТГФ. Объединенные фильтраты концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (ТГФ/EtOAc). Очищенный остаток перемешивали в воде (60 мл) в течение 4 часов, твердое вещество собирали фильтрацией, промывали и высушивали в вакууме с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида (2,3 г, 48%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6): δ 10,98 (с., 1 H), 10,95 (с., 1 H), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,62 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,17 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,88 (т., $J=8,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,79-3,73 (м., 2 H), 3,68 (м., 1 H), 3,24 (м., 1 H), 2,26 (с., 3 H), 2,07 (м., 2 H); МС (ЭСИ) m/z : 423,2 ($M+H^+$).



Пример 11: Раствор вещества согласно примеру В2 (0,087 г, 0,480 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,048 мл, 0,544 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,09 г, 0,320 ммоль) и ТЭА (0,133 мл, 0,960 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ), растворяли в MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропанамида (107 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,92 (с., 1 H), 10,87 (с., 1 H), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,26 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,62 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,18 (с., 1 H), 6,62 (с., 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,57 (т., $J=8,0$ Гц, 2 H), 2,25 (с., 3 H), 1,87 (т., $J=8,0$ Гц, 2 H), 0,91 (т., $J=5,9$ Гц, 2 H), 0,78 (м., 2 H); МС (ЭСИ) m/z : 489,2 ($M+H^+$).



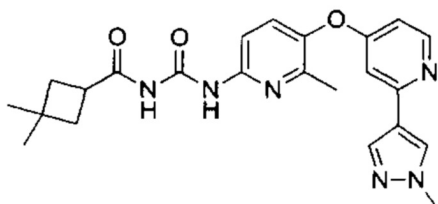
Пример 12: Раствор триэтиламинтригидрофторида (0,479 мл, 2,94 ммоль) в ДХЭ (6 мл) при КТ обрабатывали XtalFluor-M (1,071 г, 4,41 ммоль), а затем этил-4-оксоциклогексанкарбоксилатом (0,500 г, 2,94 ммоль), и нагревали смесь до кипения в течение 2,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ, слои разделяли, водный слой экстрагировали дополнительным ДХМ (1х), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и фильтровали через тонкий слой силикагеля, тщательно промывая ДХМ. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/Hex) с получением этил-4,4-дифторциклогексанкарбоксилата (390 мг, 69%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 4,05 (кв., $J=7,1$ Гц, 2 H), 2,49 (м., 1 H), 2,02-1,77 (м., 6 H), 1,65-1,50 (м., 2H), 1,16 (т., $J=7,1$ Гц, 3H).

[0330] Раствор этил-4,4-дифторциклогексанкарбоксилата (0,385 г, 2,003 ммоль) в ТГФ (12 мл) обрабатывали H₂O (6 мл), затем моногидратом гидроксида лития (0,420 г, 10,02 ммоль), и смесь интенсивно перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь

обрабатывали EtOAc, подкисляли 1М HCl до pH 4, слои разделяли и водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (1×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (318 мг, 97%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,28 (с., 1 Н), 2,40 (м., 1 Н), 2,02-1,75 (м., 6 Н), 1,59 (м., 2 Н).

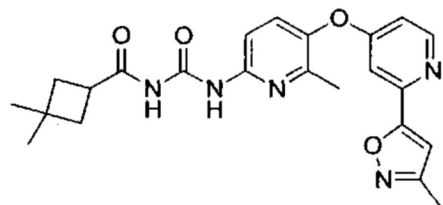
[0331] Раствор 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,217 г, 1,322 ммоль) в ДХМ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,174 мл, 1,983 ммоль), затем каталитическим ДМФ (1 капля), и перемешивали смесь при КТ в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, выпаривали совместно с ДХМ (1×) и полученный остаток растворяли в ТГФ (2 мл), добавляли при перемешивании к раствору NH₄OH (~14М, 2 мл, 28,0 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Смесь разбавляли солевым раствором, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 4,4-дифторциклогексанкарбоксамида (167 мг, 77%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,28 (с., 1 Н), 6,79 (с., 1 Н), 2,20 (м., 1 Н), 2,00 (м., 2 Н), 1,86-1,67 (м., 4 Н), 1,57 (м., 2 Н).

[0332] Тонкую суспензию 4,4-дифторциклогексанкарбоксамида (0,083 г, 0,510 ммоль) в ДХЭ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,045 мл, 0,510 ммоль), перемешивали при КТ в течение 30 минут, затем нагревали до кипения в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,120 г, 0,425 ммоль) и пиридину (0,172 мл, 2,126 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали с ДХМ, твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 4,4-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида (88 мг, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,94 (с., 1 Н), 10,91 (с., 1 Н), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,24 (с., 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,90 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,58 (м., 1 Н), 2,25 (с., 3 Н), 2,08 (м., 2 Н), 1,98-1,57 (м., 6 Н); МС (ЭСИ) м/з: 471,1 (М+Н⁺).

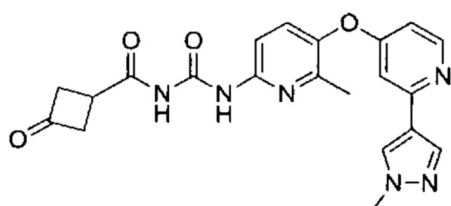


Пример 13: Суспензию согласно примеру В1 (0,054 г, 0,427 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,037 мл, 0,427 ммоль), нагревали при 83°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,1 г, 0,355 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину (0,144 мл, 1,777 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, концентрировали до сухого

состояния, растирали с MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (134 мг, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,06 (с., 1 H), 10,69 (с., 1 H), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,61 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,16 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,24 (м., 1 H), 2,26 (с., 3 H), 2,02-1,87 (м., 4 H), 1,13 (с., 3 H), 1,05 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 435,2 ($M+H^+$).

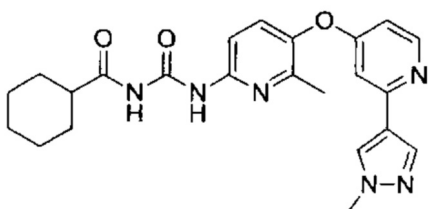


Пример 14: Раствор вещества согласно примеру В1 (0,028 г, 0,221 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,019 мл, 0,221 ммоль), нагревали при 83°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А7 (0,052 г, 0,184 ммоль) и пиридину (0,074 мл, 0,921 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3 $\times$), объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 и концентрировали до сухого состояния. Полученный материал обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (51 мг, 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,08 (с., 1 H), 10,70 (с., 1 H), 8,56 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 7,92 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,68 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,35 (д., $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,98-6,95 (м., 2 H), 3,25 (м., 1 H), 2,28 (с., 3 H), 2,26 (с., 3 H), 2,02-1,88 (м., 4 H), 1,13 (с., 3 H), 1,05 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 436,2 ($M+H^+$).



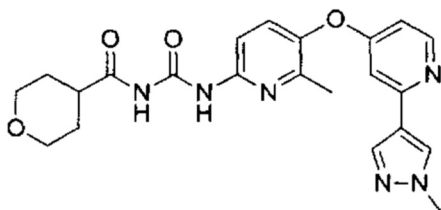
Пример 15: Тонкую суспензию согласно примеру В4 (0,055 г, 0,407 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,036 мл, 0,407 ммоль), перемешивали при КТ в течение 30 минут, затем нагревали до кипения в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,095 г, 0,339 ммоль) и пиридину (0,137 мл, 1,696 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2 $\times$), объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал растирали с Et_2O , твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-оксоциклобутанкарбоксамида (116 мг, 81%) в виде твердого вещества

желтовато-коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,11 (с., 1 Н), 10,94 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,91 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,63 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,17 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,42 (м., 1 Н), 3,30 (м., 2 Н), 3,29 (м., 2 Н), 2,26 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 421,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

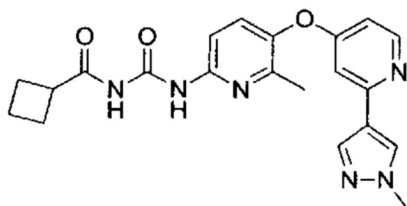


Пример 16: Раствор циклогексанкарбоновой кислоты (1,00 г, 7,80 ммоль) в EtOAc (10 мл) обрабатывали КДИ (1,581 г, 9,75 ммоль), перемешивали при КТ в течение 20 минут, обрабатывали гидроксидом аммония (5,00 мл, 70,0 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением циклогексанкарбоксамид (1,109 г, 112%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,61 (с., 2 Н), 2,13 (м., 1 Н), 1,89 (м., 2 Н), 1,78 (м., 2 Н), 1,66 (м., 1 Н), 1,42 (м., 2 Н), 1,24 (м., 3 Н).

[0333] Раствор циклогексанкарбоксамид (0,260 г, 2,044 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,15 мл, 1,747 ммоль), нагревали при 100°C в течение 1,5 часов, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл), обрабатывали по каплям раствором согласно примеру А6 (0,100 г, 0,355 ммоль) в ДХМ (1 мл) и пиридином (0,2 мл, 2,483 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали H_2O , слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Полученный материал суспендировали в MeCN и в течение непродолжительного времени обрабатывали ультразвуком. Твердое вещество собирали фильтрацией, и дополнительно очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал суспендировали в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали, лиофилизировали и высушивали под вакуумом при 80°C с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамид (93 мг, 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,05 (с., 1 Н), 10,78 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,61 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,16 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,44-2,38 (м., 1 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,84-1,66 (м., 4 Н), 1,65-1,57 (м., 1 Н), 1,42-1,10 (м., 5 Н); МС (ЭСИ) m/z : 435,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



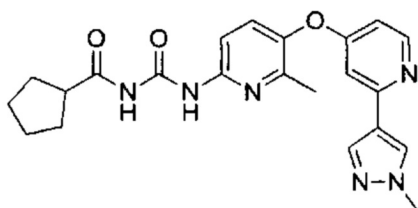
Пример 17: Раствор вещества согласно примеру В5 (0,103 г, 0,800 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,070 мл, 0,800 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,09 г, 0,320 ммоль) и ТЭА (0,129 г, 1,280 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (88 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,00 (с., 1 H), 10,87 (с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,90 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,89-3,87 (м., 2 H), 3,84 (с., 3 H), 3,32-3,28 (м., 2 H), 2,70-2,67 (м., 1 H), 2,25 (с., 3 H), 1,72 (д., J=12,9 Гц, 2 H), 1,61-1,58 (м., 2 H); МС (ЭСИ) m/z: 437,2 (M+H⁺).



Пример 18: Раствор циклобутанкарбоновой кислоты (0,75 г, 7,49 ммоль) в ДХМ обрабатывали оксалилхлоридом (0,820 мл, 9,36 ммоль), затем ДМФ (1 капля) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь добавляли по каплям к раствору NH₄OH (~15M, 15 мл, ~225 ммоль) в ТГФ (15 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердое вещество извлекали фильтрацией. Фильтрат обрабатывали твердым NaCl до насыщения, экстрагировали 4:1 ДХМ/ТГФ (3×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением циклобутанкарбоксамида (507 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,07 (с., 1 H), 6,63 (с., 1 H), 2,93 (td, J=8,5, 1,0 Гц, 1 H), 2,12-2,02 (м., 2 H), 2,01-1,92 (м., 2 H), 1,89-1,77 (м., 1 H), 1,75-1,65 (м., 1 H).

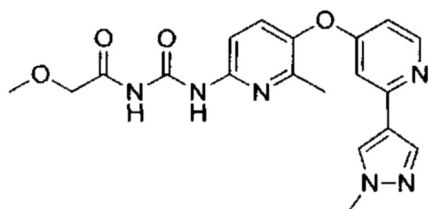
[0334] Раствор циклобутанкарбоксамида (0,042 г, 0,427 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,037 мл, 0,427 ммоль), нагревали при 83°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,1 г, 0,355 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину (0,173 мл, 2,133 ммоль), и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал растирали с MeCN и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (81 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,04 (с., 1 H), 10,69 (с., 1 H),

8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (д., J=0,7 Гц, 1 H), 7,90 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,61 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,31 (м., 1 H), 2,26 (с., 3 H), 2,26-2,06 (м., 4 H), 1,99-1,88 (м., 1 H), 1,85-1,76 (м., 1 H); МС (ЭСИ) m/z: 407,2 (M+H⁺).



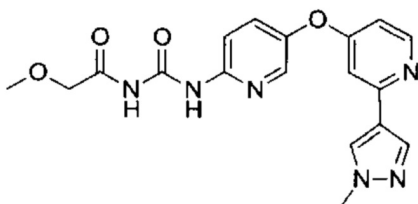
Пример 19: Раствор циклопентилкарбонилхлорида (0,6 г, 4,53 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям к раствору NH₄OH (~15М, 15 мл, ~225 ммоль) в ТГФ (15 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь насыщали твердым NaCl, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением циклопентанкарбоксамида (584 мг, 114%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,18 (с., 1 H), 6,63 (с., 1 H), 2,53-2,44 (м., 1 H), 1,74-1,65 (м., 2 H), 1,62-1,52 (м., 4 H), 1,50-1,42 (м., 2 H).

[0335] Раствор циклопентанкарбоксамида (0,048 г, 0,427 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,037 мл, 0,427 ммоль), нагревали при 83°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,1 г, 0,355 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину (0,173 мл, 2,133 ммоль), и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали с MeCN, и собирали твердое вещество фильтрацией с получением продукта 1. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, повторно растирали с MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и объединяли с продуктом 1 с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида (57 мг, 38%) в виде твердого вещества светло-розового цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,06 (с., 1 H), 10,84 (с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,86 (м., 1 H), 2,25 (с., 3 H), 1,85 (м., 2 H), 1,74-1,61 (м., 4 H), 1,54 (м., 2 H); МС (ЭСИ) m/z: 421,2 (M+H⁺).

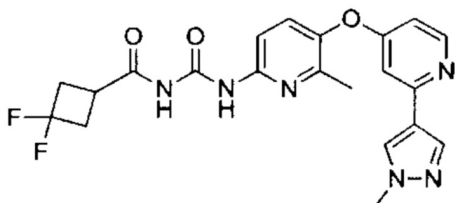


Пример 20: Суспензию согласно примеру В6 (0,057 г, 0,640 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,640 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,15 г, 0,533 ммоль) и пиридину (0,215 мл, 2,67 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. Na₂CO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои

высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN , ультразвуком, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида (152 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,69 (с., 1 H), 8,35 (д, $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (д, $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,84 (м., 1 H), 7,63 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,17 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,61 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 4,10 (с., 2 H), 3,84 (с., 3 H), 3,34 (с., 3 H), 2,27 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 397,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

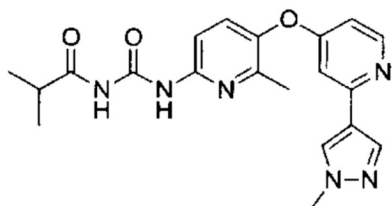


Пример 21: Суспензию согласно примеру В6 (0,060 г, 0,673 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,059 мл, 0,673 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,15 г, 0,561 ммоль) и пиридину (0,226 мл, 2,81 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN , ультразвуком и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида (186 мг, 87%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,78 (с., 1 H), 10,71 (с., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,27 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,26 (с., 1 H), 8,03 м., 1 H), 7,96 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,74 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,23 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,71 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 4,11 (с., 2 H), 3,84 (с., 3 H), 3,34 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 383,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

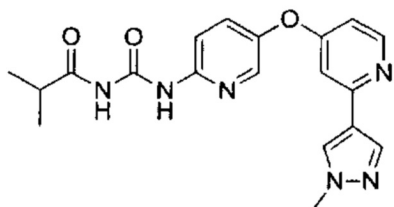


Пример 22: Раствор с температурой 0°C согласно примеру 16 (0,10 г, 0,238 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали ДЭАС (0,157 мл, 1,189 ммоль), нагревали до КТ, перемешивали в течение 3 ч, затем нагревали при 40°C в течение ночи. Дополнительно добавляли ДЭАС (0,1 мл) и ДХМ (10 мл) и смесь нагревали при 40°C в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрацией, обрабатывали ДХЭ (5 мл), нагревали при 70°C в течение 3 ч и при 55°C в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрацией и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Обогащенные фракции объединяли и выпаривали совместно с MeOH , оставшуюся водную смесь нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc

(3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением продукта 1. Фильтрат исходной фильтрованной реакционной смеси концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением продукта 2. Два продукта объединяли, обрабатывали 1:1 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением 3,3-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (19 мг, 18%) в виде твердого вещества светлосерого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,98 (с., 1 Н), 10,86 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н); 7,95 (с., 1 Н), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,63 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,17 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,20 (м., 1 Н), 2,80 (м., 4 Н), 2,26 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 443,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

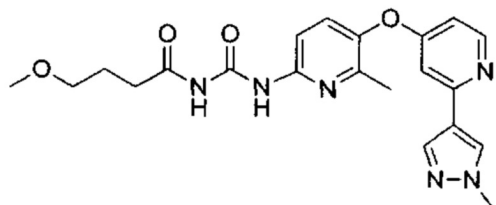


Пример 23: Суспензию согласно примеру В7 (0,056 г, 0,640 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,640 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нагревали до 80°C в течение 1,5 часов, охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,15 г, 0,533 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину (0,215 мл, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, обрабатывали насыщ. Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Полученный материал растворяли в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (59 мг, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,05 (с., 1 Н), 10,84 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,25 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,95 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,90 (м., 1 Н), 7,62 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 7,16 (м., 1 Н), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,43 (м., 1 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,09 (д., $J=6,8$ Гц, 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 395,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 24: Суспензию согласно примеру В7 (0,059 г, 0,673 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,059 мл, 0,673 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нагревали до 80°C в течение 2,5 часов, охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,15 г, 0,561 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину (0,226 мл, 2,81 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, обрабатывали насыщ. Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле

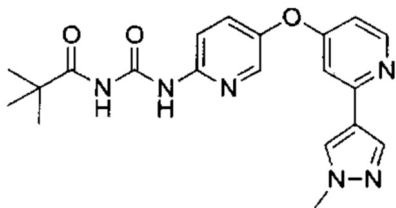
(MeOH/ДХМ). Полученный материал растворяли в MeCN/H₂O, замораживали и
 лиофилизировали с получением N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (89 мг, 42%) в виде твердого вещества белого
 цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,11 (с., 1 Н), 10,85 (с., 1 Н), 8,37 (д., J=5,7 Гц,
 1 Н), 8,26-8,25 (м., 2 Н), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,96 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,73 (д.д., J=9,0,
 3,0 Гц, 1 Н), 7,22 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,43 (м., 1
 Н), 1,09 (д., J=6,8 Гц, 6 Н); МС (ЭСИ) м/з: 381,1 (M+H⁺).



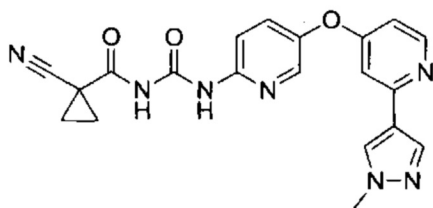
Пример 25: Раствор метил-4-метоксибутаноата (1,0 г, 7,57 ммоль) в ТГФ (20 мл)
 обрабатывали раствором LiOH (0,362 г, 15,13 ммоль) в H₂O (5 мл) и перемешивали при
 КТ в течение 16 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, подкисляли 2М
 HCl, разводили H₂O, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои
 промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого
 состояния с получением 4-метоксибутановой кислоты (860 мг, 96%) в виде вязкого
 масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,02 (с., 1 Н), 3,28 (т., J=6,4 Гц, 2 Н), 3,19 (с., 3
 Н), 2,21 (т., J=7,4 Гц, 2 Н), 1,69 (м., 2 Н).

[0336] Раствор 4-метоксибутановой кислоты (0,86 г, 7,28 ммоль) в MeCN (30 мл)
 обрабатывали ЭДК (1,814 г, 9,46 ммоль) и ГОБТ (1,449 г, 9,46 ммоль), перемешивали
 при КТ в течение 1 часа, затем обрабатывали NH₄OH (~15М, 0,850 мл, ~12,8 ммоль) и
 перемешивали при КТ в течение 16 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃,
 насыщенный твердым NaCl, экстрагировали ТГФ (2×), и объединенные органические
 слои промывали H₂O, затем солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и
 концентрировали до сухого состояния с получением 4-метоксибутанамида (390 мг, 46%)
 в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,22 (с., 1 Н),
 6,69 (с., 1 Н), 3,26 (т., J=6,5 Гц, 2 Н), 3,19 (с., 3 Н), 2,05 (т., J=7,5 Гц, 2 Н), 1,68-1,66 (м.,
 2Н).

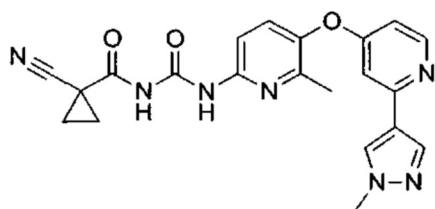
[0337] Раствор 4-метоксибутанамида (0,083 г, 0,711 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали
 оксалилхлоридом (0,062 мл, 0,711 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь
 охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А6 (0,1 г, 0,355 ммоль)
 и ТЭА (0,197 мл, 1,422 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов.
 Смесь концентрировали до сухого состояния, очищали хроматографией на силикагеле
 (MeOH/ДХМ), растворяли в MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением
 4-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-
 ил)карбамоил)бутанамида (105 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H
 ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,00 (с., 1 Н), 10,82 (с., 1 Н), 8,36 (д., J=5,8 Гц, 1 Н), 8,27
 (с., 1 Н), 7,97 (с., 1 Н), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,19 (с., 1 Н), 6,64
 (м., 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,33 (т., J=6,3 Гц, 2 Н), 3,21 (с., 3 Н), 2,44 (т., J=7,3 Гц, 2 Н), 2,26
 (с., 3 Н), 1,82-1,74 (м., 2 Н); МС (ЭСИ) м/з: 425,2 (M+H⁺).



Пример 26: Суспензию 2,2,2-триметилацетамида (0,045 г, 0,449 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,039 мл, 0,449 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нагревали до 80°C в течение 2,5 часов, затем охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,10 г, 0,374 ммоль) в ТГФ (4 мл) и пиридину (0,215 мл, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN , ультразвуком, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (106 мг, 72%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,22 (с., 1 H), 10,44 (с., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,27-8,25 (м., 2 H), 8,09 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,74 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,23 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС (ЭСИ) m/z : 395,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



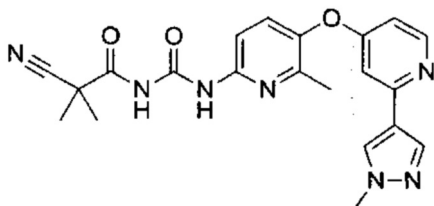
Пример 27: Суспензию согласно примеру В8 (0,074 г, 0,673 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,059 мл, 0,673 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,15 г, 0,561 ммоль) и пиридину (0,226 мл, 2,81 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 1-циано-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (176 мг, 78%) в виде белесого твердого вещества. МС (ЭСИ) m/z : 404,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



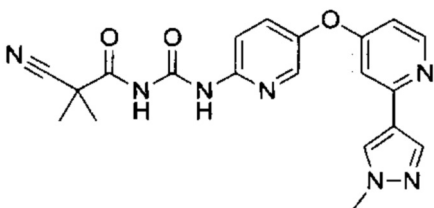
Пример 28: Суспензию согласно примеру В8 (0,070 г, 0,640 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,640 ммоль), перемешивали при КТ в течение

1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,15 г, 0,533 ммоль) и пиридину (0,215 мл, 2,67 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои

высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 1-циано-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксоамида (103 мг, 46%) в виде белесого твердого вещества. МС (ЭСИ) м/з: 418,1 (M+H⁺).

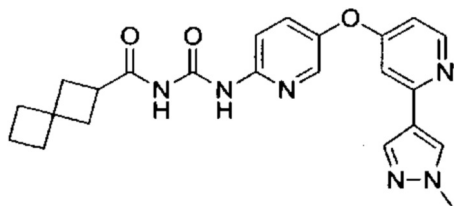


Пример 29: Суспензию согласно примеру В9 (0,072 г, 0,640 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,640 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,15 г, 0,533 ммоль) и пиридину (0,215 мл, 2,67 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. Na₂CO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-циано-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (93 мг, 42%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,10 (с., 1 H), 10,65 (с., 1 H), 8,36 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,87 (м., 1 H), 7,65 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,18 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,28 (с., 3 H), 1,66 (с., 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 420,1 (M+H⁺).

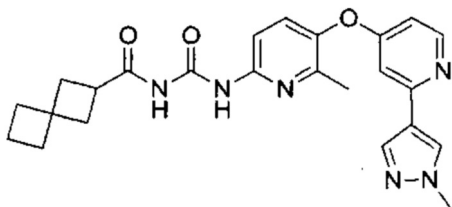


Пример 30: Суспензию согласно примеру В9 (0,076 г, 0,673 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,059 мл, 0,673 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,15 г, 0,561 ммоль) и пиридину (0,226 мл, 2,81 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. Na₂CO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-циано-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (178 мг, 78%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ

11,16 (с., 1 H), 10,71 (с., 1 H), 8,38 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,26 (с., 1 H), 8,04 (м., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,76 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,24 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,71 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 1,66 (с., 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 406,1 (M+H⁺).

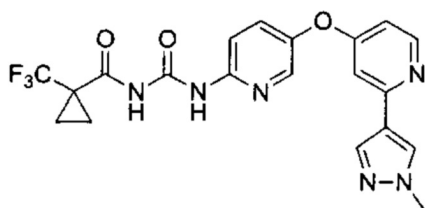


Пример 31: Раствор вещества согласно примеру В10 (0,060 г, 0,431 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,038 мл, 0,431 ммоль), нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,096 г, 0,359 ммоль) и пиридину (0,145 мл, 1,796 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида (75 мг, 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,07 (с., 1 H), 10,70 (с., 1 H), 8,36 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25-8,24 (м., 2 H), 8,06 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,71 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,21 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,69 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,83 (с., 3 H), 3,13 (м., 1 H), 2,15 (д., J=8,4 Гц, 4 H), 2,01-1,95 (м., 2 H), 1,86 (м., 2 H), 1,77-1,71 (м., 2 H); МС (ЭСИ) м/з: 433,1 (M+H⁺).

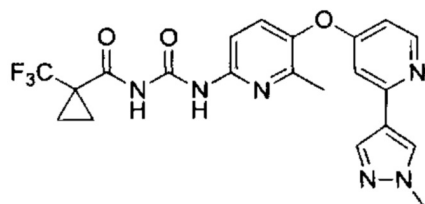


Пример 32: Раствор вещества согласно примеру В10 (0,060 г, 0,431 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,038 мл, 0,431 ммоль), нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,101 г, 0,359 ммоль) и пиридину (0,145 мл, 1,796 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида (78 мг, 49%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,02 (с., 1 H), 10,68 (с., 1 H), 8,34 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,24 (с., 1 H), 7,94 (с., 1 H), 7,88 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,15 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,59 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,82 (с., 3 H), 3,12 (м., 1 H), 2,24 (с., 3 H), 2,15 (д., J=8,3 Гц, 4 H), 2,00-1,96 (м., 2 H), 1,87 (м., 2 H), 1,77-1,70 (м., 2 H); МС (ЭСИ) м/з: 447,1 (M+H⁺).

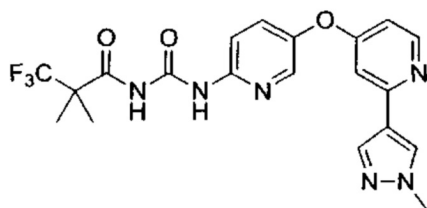
з: 447,2 (M+H⁺).



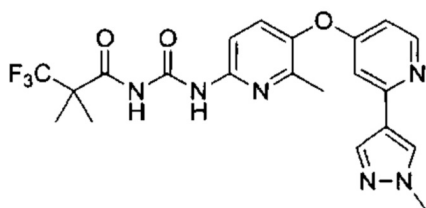
Пример 33: Раствор вещества согласно примеру В11 (0,060 г, 0,392 ммоль) в ДХЭ (4
мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,034 мл, 0,392 ммоль), нагревали при 80°C в
течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2
(0,087 г, 0,327 ммоль) и пиридину (0,132 мл, 1,633 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали
при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc
(4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до
сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, твердое вещество собирали
фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-
4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамида (127
мг, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,80
(с., 1 Н), 10,62 (с., 1 Н), 8,36 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,26 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,24 (с., 1 Н), 8,01
м., 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,73 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,22 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., J=
5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 1,61 (м., 2 Н), 1,38 (м., 2 Н); МС (ЭСИ) m/z: 447,1 (M+H⁺).



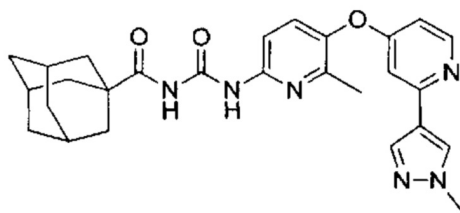
Пример 34: Раствор вещества согласно примеру В11 (0,06 г, 0,392 ммоль) в ДХЭ (4
мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,041 мл, 0,470 ммоль), нагревали при 80°C в
течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6
(0,110 г, 0,392 ммоль) и пиридину (0,158 мл, 1,959 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали
при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc
(4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до
сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, твердое вещество собирали
фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)
циклопропанкарбоксамида (124 мг, 69%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H
ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,75 (с., 1 Н), 10,54 (с., 1 Н), 8,34 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,24
(с., 1 Н), 7,94 (с., 1 Н), 7,84 (м., 1 Н), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,59
(д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,62 (м., 2 Н), 1,38 (м., 2 Н); МС (ЭСИ)
m/z: 461,1 (M+H⁺).



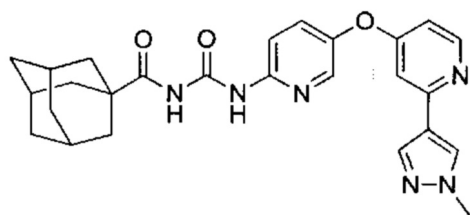
Пример 35: Раствор вещества согласно примеру В12 (0,060 г, 0,387 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,034 мл, 0,387 ммоль), нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,086 г, 0,322 ммоль) и пиридину (0,130 мл, 1,612 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN , твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 3,3,3-трифтор-2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (101 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,84-10,67 (ш. м., 2 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,27 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 8,24 (с., 1 Н), 8,03 (м., 1 Н), 7,95 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,75 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 1,49 (с., 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 449,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



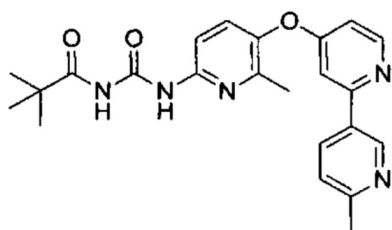
Пример 36: Раствор вещества согласно примеру В12 (0,060 г, 0,387 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,041 мл, 0,464 ммоль), нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,109 г, 0,387 ммоль) и пиридину (0,156 мл, 1,934 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN , твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 3,3,3-трифтор-2,2-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (77 мг, 43%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,77 (с., 1 Н), 10,69 (ш. м., 1 Н), 8,34 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,24 (с., 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,86 (м., 1 Н), 7,64 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,16 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 2,26 (с., 3 Н), 1,49 (с., 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 463,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 37: Раствор вещества согласно примеру В13 (0,150 г, 0,837 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,150 г, 1,182 ммоль), нагревали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали раствором согласно примеру А6 (0,150 г, 0,533 ммоль) и пиридину (0,080 г, 1,011 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивали при КТ на протяжении двух дней. Смесь концентрировали до сухого состояния, остаток обрабатывали MeCN и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-(2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)адамантан-1-карбоксамида (200 мг, 77%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,18 (с., 1 Н), 10,32 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,24 (с., 1 Н), 7,95 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,90 (с., 1 Н), 7,61 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,16 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,60 (д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,98 м., 3 Н), 1,89 м., 6 Н), 1,66 м., 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 487,2 ($M+H^+$).

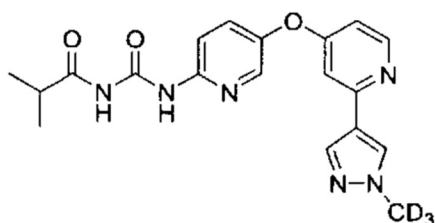


Пример 38: Раствор вещества согласно примеру В13 (0,150 г, 0,837 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,150 г, 1,182 ммоль), нагревали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали раствором согласно примеру А2 (0,150 г, 0,561 ммоль) и пиридину (0,080 г, 1,011 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивали при КТ на протяжении двух дней. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)адамантан-1-карбоксамида (80 мг, 29%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,24 (с., 1 Н), 10,38 (с., 1 Н), 8,36 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25-8,24 (м., 2 Н), 8,07 (ш. д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,72 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,21 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 1,98 (м., 3 Н), 1,89 (м., 6 Н), 1,66 (м., 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 473,2 ($M+H^+$).



Пример 39: Суспензию согласно примеру С1 (0,20 г, 0,551 ммоль), примеру С2 (0,254

г, 1,158 ммоль) и насыщ. NaHCO_3 (1,1 мл) в диоксане (4,4 мл) барботировали Ar при обработке ультразвуком, обрабатывали $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,064 г, 0,055 ммоль), повторно продували аргоном, нагревали при 80°C в течение 3 часов, затем 90°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN/H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Чистые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Водный остаток нейтрализовали насыщ. Na_2CO_3 , твердое вещество собирали фильтрацией, растворяли в $\text{MeCN/H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (150 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,15 (с., 1 H), 10,39 (с., 1 H), 9,08 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 8,52 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,26 (д.д., $J=8,1, 2,4$ Гц, 1 H), 7,91 (м., 1 H), 7,65 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,57 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,32 (д., $J=8,2$ Гц, 1 H), 6,78 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 2,49 (с., 3 H), 2,26 (с., 3 H), 1,20 (с., 9 H); МС (ЭСИ).м/з: 420,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

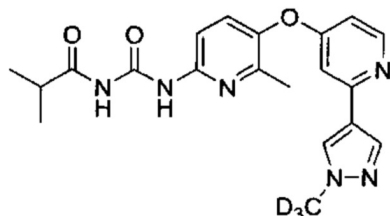


Пример 40: Суспензию согласно примеру А9 (1,103 г, 4,97 ммоль), примеру С3 (1,05 г, 4,97 ммоль), K_2CO_3 (1,375 г, 9,95 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,200 г, 0,173 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) нагревали в атмосфере аргона при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и обрабатывали ДХМ. Твердые вещества извлекали фильтрацией и промывали ДХМ и ТГФ. Объединенный фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 5-((2-(1-(тридейтерометил)-1H-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (290 мг, 22%) в виде твердого вещества розового цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,30 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,21 (с., 1 H), 7,91 (с., 1 H), 7,79 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 7,27 (д.д., $J=8,8, 2,9$ Гц, 1 H), 7,12 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,56 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 6,50 (д., $J=8,9$ Гц, 1 H), 5,99 (с., 2 H); МС (ЭСИ) м/з: 271,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0338] Суспензию согласно примеру В7 (0,077 г, 0,888 ммоль) в ДХЭ (5,5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,078 мл, 0,888 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нагревали до 80°C в течение 1,5 часов, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору 5-((2-(1-(тридейтерометил)-1H-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,200 г, 0,740 ммоль) и пиридину (0,299 мл, 3,70 ммоль) в ТГФ (8 мл), и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (6х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал растворяли в $\text{MeCN/H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением N-((5-((2-(1-(тридейтерометил)-1H-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-

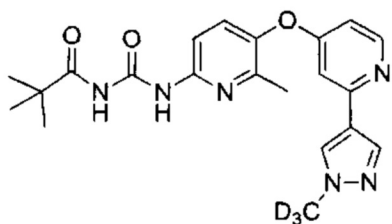
2-ил)карбамоил)изобутирамида (199 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,10 (с., 1 H), 10,84 (с., 1 H), 8,36 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25-8,24 (м., 2 H), 8,07 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,95 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,72 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,21 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,69 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 2,66 (м., 1 H), 1,08 (д., $J=6,8$ Гц, 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 384,2 ($M+H^+$).



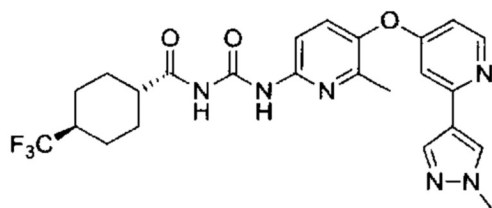
Пример 41: Суспензию согласно примеру В7 (0,074 г, 0,844 ммоль) в ДХЭ (5,25 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,074 мл, 0,844 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нагревали до 80°C в течение 1,5 часов, охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А10 (0,200 г, 0,703 ммоль) и пиридину (0,284 мл, 3,52 ммоль) в ТГФ (8 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (6×), объединенные органические слои

высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал растворяли в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (202 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,04 (с., 1 H), 10,82 (с., 1 H), 8,34 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,24 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,94 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,61 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,15 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,59 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 H), 2,65 (м., 1 H), 2,24 (с., 3 H), 1,08 (д., $J=6,8$ Гц, 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 398,2 ($M+H^+$).

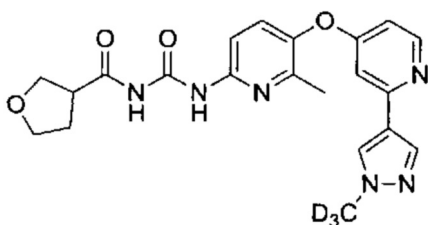


Пример 42: Смесь вещества согласно примеру С1 (0,18 г, 0,496 ммоль), примеру С3 (0,115 г, 0,546 ммоль) и K_2CO_3 (0,206 г, 1,488 ммоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) барботировали Ag , обрабатывали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,029 г, 0,025 ммоль), снова барботировали Ag и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали солевым раствором, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал обрабатывали 1:1 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали, лиофилизировали, полученное твердое вещество обрабатывали MeCN , твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (110 мг, 54%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,16 (с., 1 H), 10,40 (с., 1 H), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (с.,

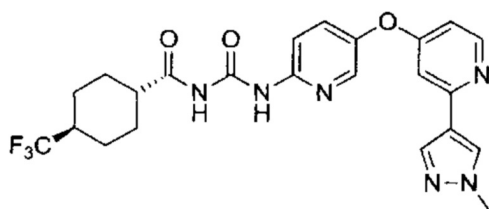
1 Н), 7,90 (м., 1 Н), 7,63 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 Н), 2,26 (с., 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС (ЭСИ) м/з: 412,2 (M+H⁺).



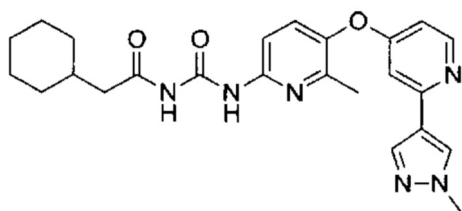
Пример 43: Смесь вещества согласно примеру В14 (0,190 г, 0,97 ммоль) в ДХЭ (4,8 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,125 мл, 1,46 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, нагревали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,200 г, 0,711 ммоль) и пиридину (0,057 мл, 0,711 ммоль) в ДХЭ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали Н₂О, слои разделяли, органический слой промывали насыщ. NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в MeCN, обрабатывали ультразвуком, твердое вещество собирали фильтрацией, очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) и тщательно высушивали с получением транс-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида (85 мг, 24%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,98 (с., 1 Н), 10,85 (с., 1 Н), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,90 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,40 (м., 1 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,94 (м., 4 Н), 1,71-1,59 (м., 1 Н), 1,52-1,40 (м., 2 Н), 1,29-1,17 (м., 2 Н); МС (ЭСИ) м/з: 503,2 (M+H⁺).



Пример 44: Раствор вещества согласно примеру В3 (0,970 г, 8,43 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,400 г, 3,15 ммоль), нагревали при 100°C в течение 1 часа, охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния, растворяли в ДХМ (15 мл), добавляли к раствору согласно примеру А10 (0,470 г, 1,653 ммоль) и пиридину (0,392 г, 4,96 ммоль) в ДХМ (8 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, очищали хроматографией на силикагеле (ТГФ/ДХМ) и повторно очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида (98 мг, 14%) в виде белого аморфного твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,96 (с., 1 Н), 10,93 (с., 1 Н), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,90 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,87 (т., J=8,3 Гц, 1 Н), 3,79-3,73 (м., 2 Н), 3,67 (м., 1 Н), 3,23 (м., 1 Н), 2,25 (с., 3 Н), 2,07 (м., 2 Н); МС (ЭСИ) м/з: 426,2 (M+H⁺).



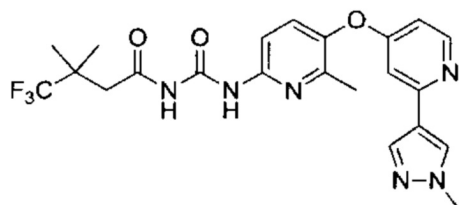
Пример 45: Смесь вещества согласно примеру В14 (0,190 г, 0,97 ммоль) в ДХЭ (4,8 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,125 мл, 1,46 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, нагревали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А2 (0,200 г, 0,748 ммоль) и пиридину (0,060 мл, 0,748 ммоль) в ДХЭ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали H₂O, слои разделяли, органический слой промывали насыщ. NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в MeCN и в течение непродолжительного времени обрабатывали ультразвуком. Твердое вещество собирали фильтрацией, затем очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением транс-N-((5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида (64 мг, 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,04 (с., 1 Н), 10,86 (с., 1 Н), 8,36 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25-8,23 (м., 2 Н), 8,07 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,72 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,21 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 2,30 (м., 1 Н), 1,93 (м., 4 Н), 1,69-1,59 (м., 1 Н), 1,46 (м., 2 Н), 1,28-1,15 (м., 2 Н); МС (ЭСИ) m/z: 489,2 (M+H⁺).



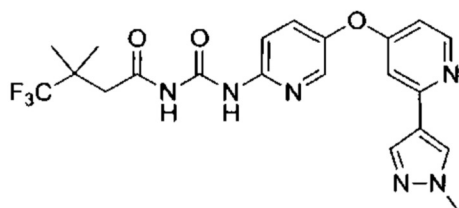
Пример 46: Циклогексилацетилхлорид (1 мл, 6,52 ммоль) добавляли к раствору NH₄OH (~15М, 5 мл, ~75 ммоль) в EtOAc (5 мл) и насыщ. NaHCO₃ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 20 минут. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-циклогексилацетамида (481 мг, 52%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0339] Смесь 2-циклогексилацетамида (0,151 г, 1,066 ммоль) в ДХЭ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,15 мл, 1,747 ммоль), нагревали при 80°C в течение 0,5 ч, охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния, растворяли в ДХМ (5 мл), добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,200 г, 0,711 ммоль) и пиридина (0,100 мл, 1,244 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь обрабатывали H₂O, слои разделяли, органический слой промывали насыщ. NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением 2-циклогексил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида (218 мг, 67%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ

11,05 (с., 1 H), 10,82 (с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (д., J=0,7 Гц, 1 H), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,61 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,15 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,27 (д., J=7,0 Гц, 2 H), 2,25 (с., 3 H), 1,74 (м., 1 H), 1,69-1,56 (м., 5 H), 1,27-1,08 (м., 3 H), 1,00-0,89 (м., 2 H); МС (ЭСИ) м/з: 449,2 (M+H⁺).

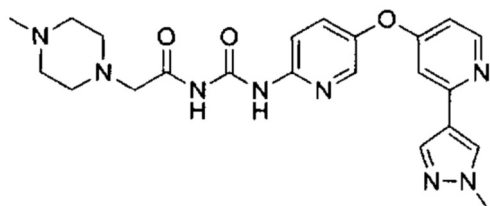


Пример 47: Раствор вещества согласно примеру В15 (0,07 г, 0,414 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,036 мл, 0,414 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А6 (0,090 г, 0,318 ммоль) и пиридину (0,154 мл, 1,910 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Чистые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Водный остаток нейтрализовали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал растворяли в MeCN, обрабатывали H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида (26 мг, 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,01 (с., 1 H), 10,92 (с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,63 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,62 (с., 2 H), 2,26 (с., 3 H), 1,24 (с., 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 477,1 (M+H⁺).

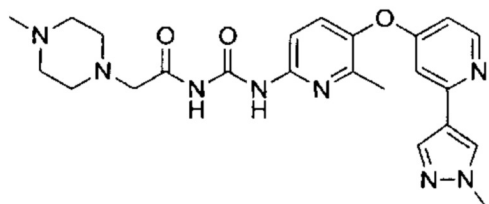


Пример 48: Раствор вещества согласно примеру В15 (0,07 г, 0,414 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,036 мл, 0,414 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору Пример А2 (0,085 г, 0,318 ммоль) и пиридину (0,154 мл, 1,910 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК), органические слои удаляли под пониженным давлением и водный остаток нейтрализовали насыщ. Na₂HCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные

органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал растворяли в MeCN, обрабатывали H_2O , замораживали и лиофилизировали с получением 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида (13 мг, 9%) в виде твердого вещества
 5 белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,02 (с., 1 H), 10,99 (с., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,27-8,25 (м., 2 H), 8,08 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,74 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,71 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,63 (с., 2 H), 1,24 (с., 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 463,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

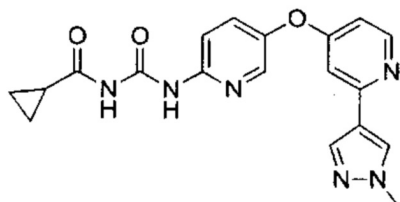


Пример 49: Раствор вещества согласно примеру А2 (0,15 г, 0,561 ммоль) в ТГФ (3 мл) обрабатывали ТЭА (0,114 г, 1,122 ммоль) и 2-хлорацетилизотиоцианатом (0,107 г, 0,898 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали N-метилпиперазином (0,112 г, 1,122 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь разбавляли EtOAc, перемешивали в течение нескольких минут, твердые вещества извлекали фильтрацией; фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал суспендировали в 2:1 EtOAc/ДХМ и твердое
 20 вещество извлекали фильтрацией и утилизировали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и обрабатывали 3:2 EtOAc/Hex. Смесь в течение непродолжительного времени обрабатывали ультразвуком. Твердое вещество собирали фильтрацией, растворяли в MeCN/ H_2O , замораживали и лиофилизировали с получением N-((5-((2-(1-метил-1 H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида (76 мг, 30%) в виде твердого вещества белого цвета.
 30 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,88 (с., 1 H), 10,48 (ш. с., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,27-8,24 (м., 2 H), 8,07-8,00 м., 1 H), 7,96 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,74 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,23 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,22 (с., 2 H), 2,51 (м., 4 H), 2,35 (м., 4 H), 2,15 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 451,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

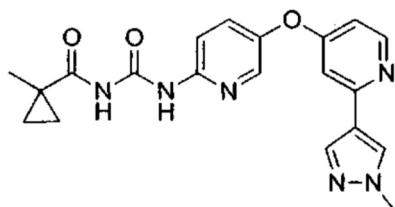


Пример 50: Раствор вещества согласно примеру А6 (0,15 г, 0,533 ммоль) в ТГФ (4 мл) обрабатывали ТЭА (0,108 г, 1,066 ммоль) и 2-хлорацетилизотиоцианатом (0,096 г, 0,800 ммоль) перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали N-метилпиперазином (0,107 г, 1,066 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 20 ч. Смесь концентрировали до
 45 сухого состояния, очищали хроматографией на силикагеле $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{ДХМ}$), затем дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле

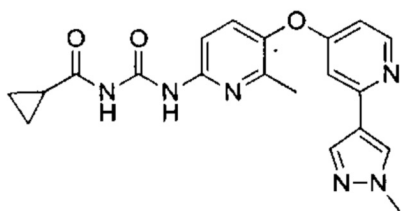
(MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции нейтрализовали насыщ. NaHCO₃, обрабатывали твердым NaCl и экстрагировали ТГФ (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до
 5 сухого состояния, растворяли в MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида (26 мг, 10,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭСИ) м/з: 465,2 (М+Н⁺).



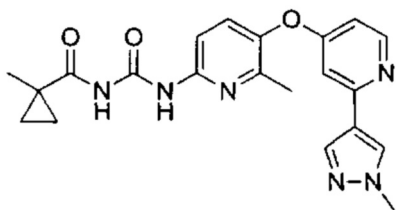
Пример 51: Раствор циклопропанкарбонилхлорида (0,200 г, 1,913 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали цианатом серебра (0,280 г, 1,871 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,250 г, 0,935 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Твердые вещества
 15 извлекали фильтрацией, фильтрат концентрировали до сухого состояния и полученный остаток растирали с MeCN с получением N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (323 мг, 91%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,19 (с., 1 Н), 11,10 (с., 1 Н), 8,37 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 8,24 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,72 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,22 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4
 25 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 1,88 (м., 1 Н), 0,93 (т., J=5,7 Гц, 4 Н); МС(ЭСИ) м/з: 379,1 (М+Н⁺).



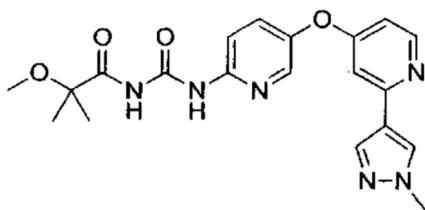
Пример 52: Раствор 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (0,300 г, 3,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,571 г, 4,49 ммоль), затем
 35 каталитическим количеством ДМФ (0,022 г, 0,300 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, растворяли в диоксане (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,280 г, 1,871 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали веществом согласно примеру
 40 А2 (0,250 г, 0,935 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Твердые вещества извлекали фильтрацией, фильтрат концентрировали до сухого состояния и полученный остаток растирали с MeCN с получением 1-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (251 мг, 69%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,24 (с., 1 Н), 10,06 (с., 1 Н), 8,37 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,26-8,24 (м., 2 Н), 8,07 (ш. м., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,73 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,23 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с.,
 45 3 Н), 1,35 (с., 3 Н), 1,20 (м., 2 Н), 0,75 (м., 2 Н); МС(ЭСИ) м/з: 393,1 (М+Н⁺).



Пример 53: Раствор циклопропанкарбонилхлорида (0,200 г, 1,913 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали цианатом серебра (0,300 г, 2,002 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали веществом согласно примеру А6 (0,120 г, 0,427 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (53 мг, 30%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,17 (с., 1 H), 11,05 (с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,61 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,24 (с., 3 H), 1,91 (д., J=6,4 Гц, 1 H), 0,92 (м., 4 H); МС(ЭСИ) м/з: 393,1 (M+H⁺).

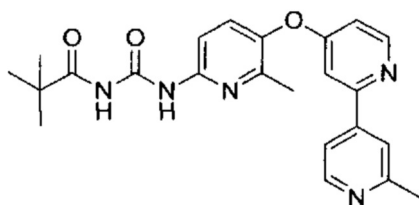


Пример 54: Раствор 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (0,200 г, 1,998 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,200 г, 1,576 ммоль), затем каталитическим количеством ДМФ (3,90 мг, 0,053 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, растворяли в диоксане (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,160 г, 1,066 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали веществом согласно примеру А6 (0,150 г, 0,533 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ТГФ и концентрировали фильтрат до сухого состояния, и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (80 мг, 35%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,19 (с., 1 H), 10,05 (с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,20 (с., 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,90 (с., 1 H), 7,62 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,25 (с., 3 H), 1,35 (с., 3 H), 1,19 (м., 2 H), 0,75 (м., 2 H); МС(ЭСИ) м/з: 407,2 (M+H⁺).

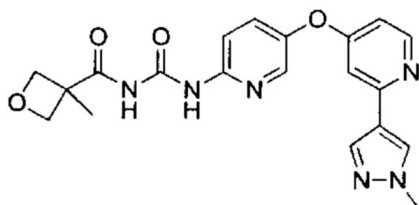


Пример 55: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,200 г, 0,994 ммоль) и вещества согласно примеру А2 (0,166 г, 0,621 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,065 мл, 0,621 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×),

объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Полученный материал растворяли в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (114 мг, 45%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,81 (с., 1 Н), 10,23 (с., 1 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,27-8,24 (м., 2 Н), 8,02 (ш. с, 1 Н), 7,96 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,74 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,20 (с., 3 Н), 1,35 (с., 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 411,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

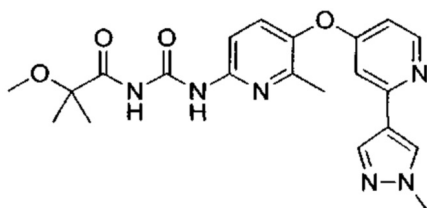


Пример 56: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,034 г, 0,332 ммоль) в ДХЭ (1,4 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,032 мл, 0,360 ммоль), перемешивали в течение 0,5 ч при КТ, затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А11 (0,081 г, 0,277 ммоль) и пиридину (0,112 мл, 1,385 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Полученный материал растворяли в MeCN и H_2O , замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (39 мг, 34%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,16 (с., 1 Н), 10,40 (с., 1 Н), 8,57 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,52 (д., $J=5,2$ Гц, 1 Н), 7,94-7,88 (м., 2 Н), 7,80 (м., 1 Н), 7,68-7,65 (м., 2 Н), 6,88 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 2,53 (с., 3 Н), 2,28 (с., 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 420,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

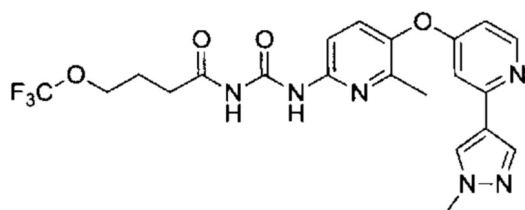


Пример 57: Раствор 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты (0,400 г, 3,44 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,400 г, 3,15 ммоль), затем каталитическим количеством ДМФ (6,84 мг, 0,094 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Добавляли цианат серебра (0,500 г, 3,34 ммоль), смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,250

г, 0,935 ммоль) и обрабатывали ультразвуком в течение дополнительных 10 минут. MeCN (10 мл) добавляли, смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа, затем охлаждали до КТ. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ, затем ТГФ, фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)оксетан-3-карбоксамид (82 мг, 19%) в виде белого аморфного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,97 (с., 1 Н), 10,91 (с., 1 Н), 8,38 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,26 (с., 1 Н), 8,08 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,97 (с., 1 Н), 7,74 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,24 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,72 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 4,80 (д., J=6,3 Гц, 2 Н), 4,31 (д., J=6,3 Гц, 2 Н), 3,84 (с., 3 Н), 1,60 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 409,1 (M+H⁺).



Пример 58: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,200 г, 0,994 ммоль) и примеру А6 (0,112 г, 0,398 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,041 мл, 0,398 ммоль), нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Материал растворяли в 1:1 MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (84 мг, 50%) в виде белесого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,78 (с., 1 Н), 10,15 (с., 1 Н), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,96 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,87 (с., 1 Н), 7,64 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,20 (с., 3 Н), 2,27 (с., 3 Н), 1,35 (с., 6 Н); МС(ЭСИ) м/з: 424,9 (M+H⁺).



Пример 59: Смесь 4-(трифторметокси)бутановой кислоты (1,0 г, 5,81 ммоль) и ГОБТ (1,157 г, 7,55 ммоль) в MeCN (20 мл) обрабатывали ЭДК (1,448 г, 7,55 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Добавляли гидроксид аммония (~15М, 0,7 мл, ~10,5 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 20 ч. Смесь обрабатывали Et₂O, водой и солевым раствором, слои разделяли и органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(трифторметокси)бутанамида (1,024 г, 103%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,30 (с., 1 Н), 6,78 (с., 1 Н), 4,04 (т., J=6,4 Гц, 2 Н), 2,13 (т., J=7,4 Гц, 2 Н), 1,82 (м., 2 Н).

[0340] Смесь 4-(трифторметокси)бутанамида с температурой -78°C (175 мг, 1,023 ммоль) в ТГФ (5 мл) обрабатывали по каплям LiHMDS (1,0М в ТГФ, 1,33 мл, 1,33 ммоль), перемешивали в течение 0,5 ч, затем обрабатывали по каплям раствором

изопропенилхлорформиата (0,129 мл, 1,176 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь оставляли для

нагревания до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с

получением проп-1-ен-2-ил-(4-(трифторметокси)бутаноил)карбамата (предполагаемый выход 100%).

[0341] Смесь проп-1-ен-2-ил-(4-(трифторметокси)бутаноил)карбамата (261 мг, 1,023 ммоль) и примера А6 (180 мг, 0,639 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 1-

метилпирролидином (54 мг, 0,639 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 часов.

Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью

обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК).

Объединенные чистые фракции концентрировали для извлечения органических слоев, полученную водную смесь нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в MeCN,

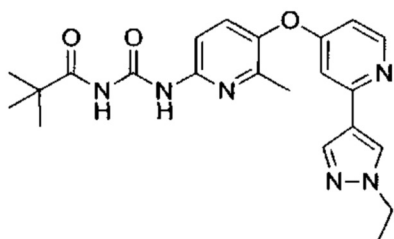
обрабатывали водой, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-(2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-

(трифторметокси)бутанамида (38 мг, 12%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,92 (с., 1 Н), 10,88 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,26

(с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,90 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,62 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,18 (с., 1 Н), 6,63

(с., 1 Н), 4,11 (т., $J=6,4$ Гц, 2 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,53 (т., $J=7,3$ Гц, 2 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,95

(т., $J=6,8$ Гц, 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 479,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 60: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,053 г, 0,528 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,046 мл, 0,528 ммоль), нагревали при 80°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до КТ и обрабатывали по каплям раствором согласно примеру

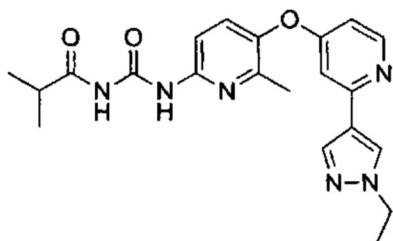
А12 (0,12 г, 0,406 ммоль) и пиридину (0,164 мл, 2,032 ммоль) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали

EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Остаток растворяли в 1:1

$\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением N-((5-((2-(1-этил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (124

мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,15 (с., 1 Н), 10,39 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,29 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,91 (м., 1 Н), 7,62 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,17 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 4,12 (кв., $J=$

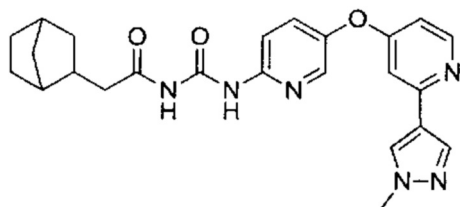
7,3 Гц, 2 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,36 (т., J=7,3 Гц, 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) м/з: 423,2 (M+H⁺).



Пример 61: Раствор вещества согласно примеру В7 (0,046 г, 0,528 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,046 мл, 0,528 ммоль), нагревали при 80°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до КТ и обрабатывали по каплям раствором согласно

примеру А12 (0,12 г, 0,406 ммоль) и пиридину (0,164 мл, 2,032 ммоль) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Остаток растворяли в 1:1 MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением N-((5-((2-

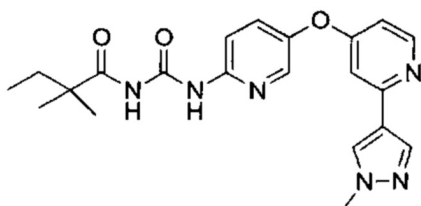
(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (89 мг, 54%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,05 (с., 1 Н), 10,83 (с., 1 Н), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,29 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,90 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,61 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 4,12 (кв., J=7,3 Гц, 2 Н), 2,66-2,65 м., 1 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,36 (т., J=7,3 Гц, 3 Н), 1,09 (д., J=6,8 Гц, 6 Н); МС(ЭСИ) м/з: 409,2 (M+H⁺).



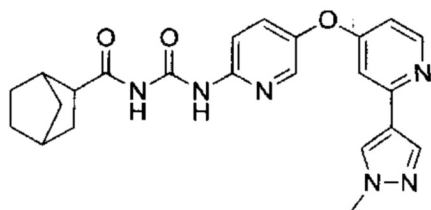
Пример 62: Раствор 2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты (0,50 г, 3,24 ммоль) в ДХМ (30 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,426 мл, 4,86 ммоль), затем каталитическим количеством ДМФ (1 капля), и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Добавляли по каплям раствор NH₄OH (~15М, 2 мл, ~30 ммоль) в ТГФ (5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и остаток растворяли в EtOAc, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетамида (480 мг, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,19 (с., 1 Н), 6,65 (с., 1 Н), 2,14 (с., 1 Н), 1,91 (м., 3 Н), 1,75 (м., 1 Н), 1,35 (м., 4 Н), 1,11 (м., 4 Н); МС(ЭСИ) м/з: 154,2 (M+H⁺).

[0342] Суспензию 2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетамида (0,069 г, 0,449 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,039 мл, 0,449 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,10 г, 0,374 ммоль) и пиридину (0,151 мл, 1,871 ммоль) в ТГФ

(3 мл) и перемешивали при КТ на протяжении 3 дней. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc, MeOH/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN, твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида (138 мг, 81%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,10 (с., 1 Н), 10,82 (с., 1 Н), 8,37 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,26-8,25 (м., 2 Н), 8,08 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,95 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,72 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,22 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 2,36 (д.д., J=14,7, 7,8 Гц, 1 Н), 2,23 (д.д., J=14,7, 7,8 Гц, 1 Н), 2,21 (м., 1 Н), 1,94 (м., 1 Н), 1,85 (м., 1 Н), 1,45-1,38 (м., 3 Н), 1,31 (м., 1 Н), 1,11-1,07 (м., 4 Н); МС(ЭСИ) м/з: 447,3 (M+H⁺).

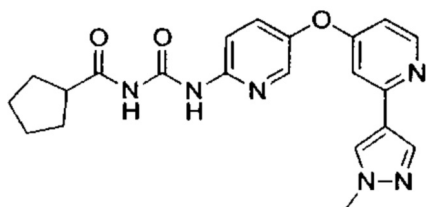


Пример 63: Суспензию согласно примеру В17 (0,052 г, 0,449 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,039 мл, 0,449 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору согласно примеру А2 (0,10 г, 0,374 ммоль) и пиридину (0,151 мл, 1,871 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ на протяжении 3 дней. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc, MeOH/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN и твердое вещество белого цвета собирали фильтрацией и высушивали с получением 2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида (104 мг, 68%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,25 (с., 1 Н), 10,4 (с., 1 Н), 8,38 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,27 (д., J=3,1 Гц, 1 Н), 8,26 (с., 1 Н), 8,10 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,97 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,74 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,23 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,71 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,85 (с., 3 Н), 1,64 (кв., J=7,5 Гц, 2 Н), 1,17 (с., 6 Н), 0,78 (т., J=7,4 Гц, 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 409,2 (M+H⁺).

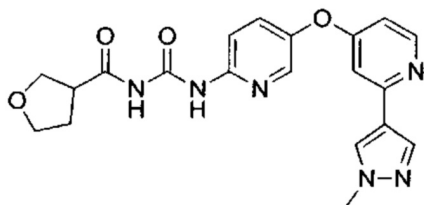


Пример 64: Раствор эндо-норборнан-2-карбоновой кислоты (0,200 г, 1,427 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,200 г, 1,576 ммоль), затем каталитическим ДМФ (5,47 мг, 0,075 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали ДХМ (10 мл) и цианатом серебра (0,250 г, 1,668 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Добавляли вещество согласно примеру А2 (0,200 г, 0,748 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex). Полученный материал обрабатывали MeOH и твердые вещества собирали фильтрацией и высушивали в вакууме с получением

N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло
[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (185 мг, 35%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H
ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,15 (с., 1 Н), 10,82 (с., 1 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25
(с., 2 Н), 8,09 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,72 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,22 (д., $J=2,4$
Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,91-2,86 (м., 1 Н), 2,63 (с., 1 Н), 2,21
(с., 1 Н), 1,45-1,38 (м., 8 Н); МС(ЭСИ) m/z : 433,2 ($M+H^+$).

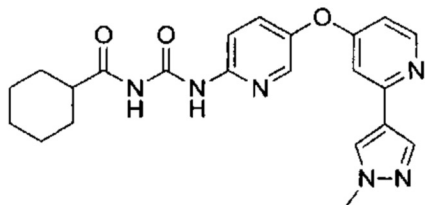


Пример 65: Раствор цикlopentanкарбонилхлорида (0,400 г, 3,02 ммоль) в ДХМ (10
мл) обрабатывали цианатом серебра (0,500 г, 3,34 ммоль), перемешивали при КТ в
течение 4 часов, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,300 г, 1,122 ммоль)
и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией
через диатомовую землю, промывали ДХМ и ТГФ и концентрировали фильтрат до
сухого состояния. Остаток обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество
фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-
4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида (310 мг, 67%) в виде
твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,11 (с., 1 Н), 10,85
(с., 1 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (ш. с, 2 Н), 8,08 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,72
(д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н),
2,84 (м., 1 Н), 1,83 (м., 2 Н), 1,63-1,60 (м., 6 Н); МС(ЭСИ) m/z : 407,2 ($M+H^+$).

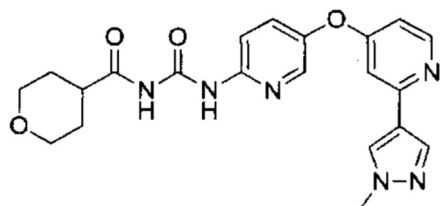


Пример 66: Раствор тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,400 г, 3,44 ммоль)
в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,450 г, 3,55 ммоль), затем
каталитическим ДМФ (8,20 мг, 0,112 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 2 часов.
Смесь концентрировали до сухого состояния, растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали
цианатом серебра (0,550 г, 3,67 ммоль), перемешивали в течение 2 ч, обрабатывали
веществом согласно примеру А2 (0,300 г, 1,122 ммоль) и перемешивали при КТ в течение
ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали
ДХМ и ТГФ и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Материал обрабатывали
MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-
(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
тетрагидрофуран-3-карбоксамида (115 мг, 25%) в виде твердого вещества белого цвета.
 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,98 (с., 2 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,26-8,24 (м., 2
Н), 8,08 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,73 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1
Н), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,92 (м., 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,77-3,75 (м., 2 Н), 3,67 (кв.,

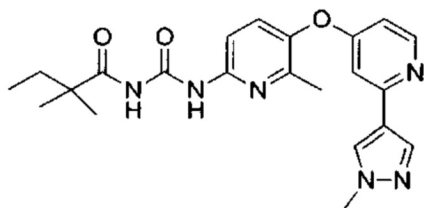
$J=7,5$ Гц, 1 Н), 3,21-3,19 (м, 1 Н), 2,08-2,06 (м., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 409,2 ($M+H^+$).



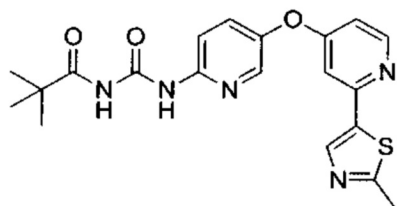
Пример 67: Раствор циклогексанкарбонилхлорида (0,400 г, 2,73 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали цианатом серебра (0,500 г, 3,34 ммоль), перемешивали при КТ в течение 4 часов, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,300 г, 1,122 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали ДХМ и ТГФ и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида (308 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,11 (с., 1 Н), 10,79 (с., 1 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (ш. с, 2 Н), 8,08 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,72 (д.д., $J=9,0$, 2,9 Гц, 1 Н), 7,21 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., $J=5,7$, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,41 (с., 1 Н), 1,76-1,70 (м., 5 Н), 1,31-1,25 (м., 5 Н); МС(ЭСИ) m/z : 421,2 ($M+H^+$).



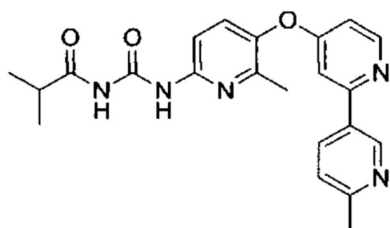
Пример 68: Раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (0,400 г, 3,07 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,450 г, 3,55 ммоль), затем каталитическим ДМФ (8,20 мг, 0,112 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, остаток растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,550 г, 3,67 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,300 г, 1,122 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали ДХМ и ТГФ и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Остаток обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида (170 мг, 35%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,05 (с., 1 Н), 10,88 (с., 1 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,26-8,24 (м., 2 Н), 8,08 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,95 (с., 1 Н), 7,72 (д.д., $J=9,0$, 2,9 Гц, 1 Н), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., $J=5,7$, 2,4 Гц, 1 Н), 3,88 (м., 2 Н), 3,83 (с., 3 Н), 3,31 (м., 2 Н), 2,68 (т., $J=11,3$ Гц, 1 Н), 1,71 (д., $J=13,0$ Гц, 2 Н), 1,64-1,60 (м., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 423,2 ($M+H^+$).



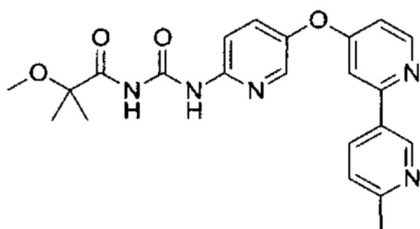
Пример 69: Суспензию согласно примеру В17 (0,049 г, 0,427 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,037 мл, 0,427 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А6 (0,10 г, 0,355 ммоль) и пиридину (0,143 мл, 1,777 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ на протяжении 3 дней. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали под вакуумом с получением 2,2-диметил-1-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида (130 мг, 86%) в виде твердого вещества персикового цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (с., 1 Н), 10,37 (ш. с, 1 Н), 8,36 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,26 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,92 (м., 1 Н), 7,63 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,62 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,26 (с., 3 Н), 1,63 (т., J=7,5 Гц, 2 Н), 1,17 (с., 6 Н), 0,78 (т., J=7,4 Гц, 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 423,2 (М+Н⁺).



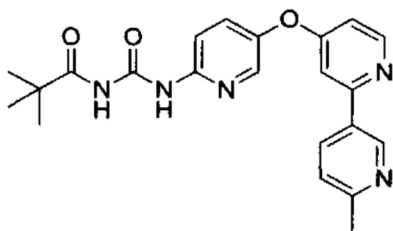
Пример 70: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,038 г, 0,375 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,033 мл, 0,375 ммоль), перемешивали в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к смеси вещества согласно примеру А13 (0,082 г, 0,288 ммоль) и пиридину (0,140 мл, 1,730 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали MeCN, твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (75 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,22 (с., 1 Н), 10,43 (с., 1 Н), 8,41 (д., J=5,8 Гц, 1 Н), 8,32 (с., 1 Н), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,76 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,60 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,82 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 Н), 2,65 (с., 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) м/з: 412,2 (М+Н⁺).



Пример 71: Раствор вещества согласно примеру В7 (0,036 г, 0,410 ммоль) в ДХЭ (1,7 мл) обрабатывали по каплям оксалилхлоридом (0,039 мл, 0,445 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А14 (0,1 г, 0,342 ммоль) и пиридину (0,138 мл, 1,710 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Полученное масло обрабатывали MeCN и твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество повторно растирали с MeCN и собирали фильтрацией с получением N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (30 мг, 22%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMFSO-d_6): δ 11,05 (с., 1 Н), 10,84 (с., 1 Н), 9,09 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 8,53 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,27 (д.д., $J=8,1, 2,4$ Гц, 1 Н), 7,91 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,65 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,58 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,33 (д., $J=8,2$ Гц, 1 Н), 6,78 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 2,65 (м., 1 Н), 2,50 (с., 3 Н), 2,27 (с., 3 Н), 1,09 (д., $J=6,8$ Гц, 6 Н); МС(ЭСИ) m/z : 406,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

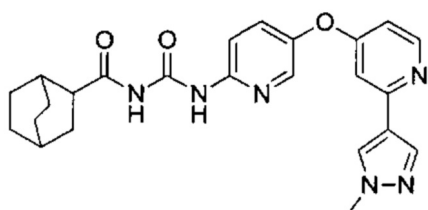


Пример 72: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,200 г, 0,994 ммоль) и примеру А15 (0,111 г, 0,398 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,041 мл, 0,398 ммоль), нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Полученное масло растворяли в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением 2-метокси-2-метил-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (75 мг, 45%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMFSO-d_6): δ 10,80 (с., 1 Н), 9,10 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 8,55 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,30-8,26 (м., 2 Н), 8,03 (м., 1 Н), 7,78 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,64 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,33 (д., $J=8,2$ Гц, 1 Н), 6,89 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,20 (с., 3 Н), 2,50 (с., 3 Н), 1,35 (с., 6 Н); МС (ЭСИ) m/z : 422,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

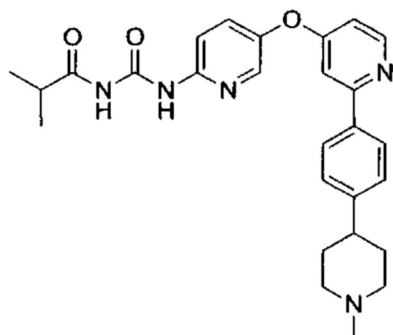


Пример 73: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,044 г, 0,431 ммоль) в ДХЭ (1,8 мл) обрабатывали по каплям оксалилхлоридом (0,041 мл, 0,467 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем нагревали до 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ,

добавляли к раствору согласно примеру A15 (0,1 г, 0,359 ммоль) и пиридину (0,145 мл, 1,797 ммоль) в ТГФ (1,8 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Полученное твердое вещество обрабатывали MeCN , твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (33 мг, 23%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,22 (с., 1 H), 10,44 (м., 1 H), 9,10 (д., $J=2,3$ Гц, 1 H), 8,55 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,29-8,26 (м., 2 H), 8,09 (м., 1 H), 7,77 (д.д., $J=9,0, 3,0$ Гц, 1 H), 7,64 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,33 (д., $J=8,2$ Гц, 1 H), 6,89 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 2,50 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) m/z : 406,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 74: Раствор бицикло(2,2,2)октан-2-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,648 ммоль) в ДХМ (6 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,100 г, 0,788 ммоль), затем каталитическим ДМФ (4,74 мг, 0,065 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали цианатом серебра (0,120 г, 0,801 ммоль) в ДХМ (6 мл), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру A2 (0,150 г, 0,561 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамид (118 мг, 38%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,15 (с., 1 H), 10,81 (с., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25-8,24 м., 2 H), 8,08 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,72 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 H), 3,83 (с., 3 H), 2,72 (т., $J=7,9$ Гц, 1 H), 1,92 (д.д., $J=12,9, 6,2$ Гц, 1 H), 1,81 (с., 1 H), 1,51-1,43 м., 10 H); МС(ЭСИ) m/z : 447,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 75: Раствор $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,105 г, 0,091 ммоль), K_2CO_3 (0,377 г, 2,73 ммоль), примера A1 (0,229 г, 0,909 ммоль) и примера C4 (0,356 г, 1,182 ммоль) в диоксане (8 мл)

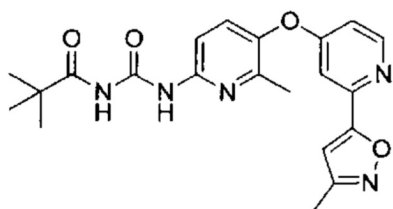
и воде (2 мл) барботировали Ag и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc и солевой раствор и фильтровали через диатомовую землю. Слои фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (2×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого

состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (199 мг, 54%).

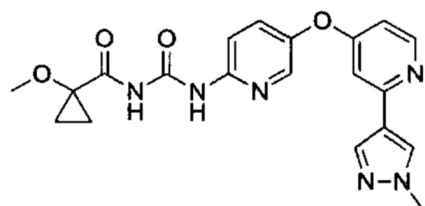
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,64 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,61 (д., J=2,8 Гц, 1 H), 8,40 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 8,01-7,97 (м., 3 H), 7,72 (д., J=2,3 Гц, 1 H), 7,34 (с., 1 H), 7,32 (с., 1 H), 7,13 (д.д., J=5,6, 2,3 Гц, 1 H), 2,87 (м., 2 H), 2,19 (с., 3 H), 1,98 (м., 2 H), 1,77-1,60 (м., 5 H); МС (ЭСИ) м/з: 391,2 (M+H⁺).

[0343] Раствор 2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (0,199 г, 0,510 ммоль) в EtOAc (10 мл) и EtOH (10 мл) обрабатывали дигидратом хлорида олова (II) (0,575 г, 2,55 ммоль), нагревали при 65°C в течение 4 часов, затем нагревали при 75°C в течение ночи. Добавляли дополнительный дигидрат хлорида олова (II) (300 мг), смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч, обрабатывали еще одной частью дигидрата хлорида олова (II) (300 мг) и нагревали при 80°C на протяжении 3 дней. Дополнительный дигидрат хлорида олова (II) (300 мг) добавляли и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния, обрабатывали EtOAc и насыщ. NaHCO₃, фильтровали через диатомовую землю и фильтрационный осадок промывали EtOAc/ТГФ. Фильтрат обрабатывали твердым NaOH (2 г) и NaCl до насыщения водного слоя, экстрагировали 3:1 EtOAc/ТГФ (2×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (250 мг, >100%). МС(ЭСИ) м/з: 361,2 (M+H⁺).

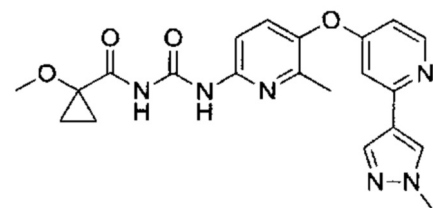
[0344] Раствор вещества согласно примеру В7 (0,045 г, 0,520 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,046 мл, 0,520 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору 5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,125 г, 0,347 ммоль) и ДИЭА (0,363 мл, 2,081 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали 1:1 1Н NaOH/соевым раствором, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Органические слои извлекали под пониженным давлением. Оставшийся водный слой нейтрализовали 1Н NaOH, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в 1:1 MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением N-((5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (23 мг, 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,10 (с., 1 H), 10,85 (с., 1 H), 8,51 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,93 (д., J=8,2 Гц, 2 H), 7,75 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,46 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,31 (д., J=8,2 Гц, 2 H), 6,84 (д.д., J=5,6, 2,4 Гц, 1 H), 2,84 (м., 2 H), 2,66 (м., 1 H), 2,17 (с., 3 H), 1,94 (м., 2 H), 1,75-1,59 (м., 5 H), 1,08 (д., J=6,8 Гц, 6 H); МС(ЭСИ) м/з: 474,3 (M+H⁺).



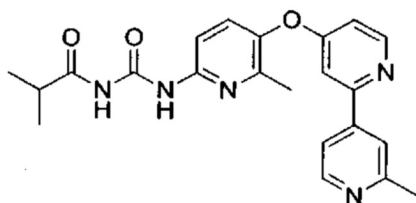
Пример 76: К суспензии 2,2,2-триметилацетамида (0,086 г, 0,850 ммоль) в ДХЭ (3,5 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,074 мл, 0,850 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем нагревали до 85°C в течение 1 часа. Указанный раствор охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А7 (0,2 г, 0,708 ммоль) и пиридину (0,069 мл, 0,850 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) и перемешивали при КТ в течение 2,5 дней. Добавляли насыщ. Na_2HCO_3 , смесь экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Твердое вещества белого цвета растворяли в MeOH , обрабатывали водой до образования осадка, твердое вещество собирали фильтрацией, растворяли в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (51 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,16 (с., 1 Н), 10,41 (с., 1 Н), 8,55 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 7,93-7,91 (м., 1 Н), 7,69 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,34 (д., $J=2,5$ Гц, 1 Н), 6,97-6,95 (м., 2 Н), 2,28 (с., 3 Н), 2,25 (с., 3 Н), 1,20 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 410,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



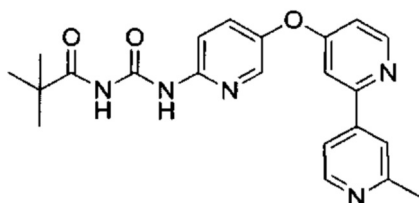
Пример 77: Раствор вещества согласно примеру А2 (0,113 г, 0,424 ммоль) и примеру В18 (0,211 г, 1,059 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,138 мл, 1,27 ммоль), нагревали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Полученный материал суспендировали в 1:1 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали с получением 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (131 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,86 (с., 1 Н), 10,44 (ш. с., 1 Н), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,26-8,24 (м., 2 Н), 8,01 (м., 1 Н), 7,95 (д., $J=0,7$ Гц, 1 Н), 7,73 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,69 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,83 (с., 3 Н), 3,31 (с., 3 Н), 1,23 (с., 4 Н); МС(ЭСИ) m/z : 409,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 78: Раствор вещества согласно примеру А6 (0,119 г, 0,424 ммоль) и вещества согласно примеру В18 (0,211 г, 1,059 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,138 мл, 1,271 ммоль), нагревали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Полученный материал суспендировали в 1:1 MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (156 мг, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,86 (ш. с., 1 Н), 10,37 (ш. с., 1 Н), 8,36 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,26 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,89 (ш. с., 1 Н), 7,64 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,62 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,85 (с., 3 Н), 3,32 (с., 3 Н), 2,27 (с., 3 Н), 1,24 (с., 4 Н); МС(ЭСИ) м/з: 423,2 (M+H⁺).

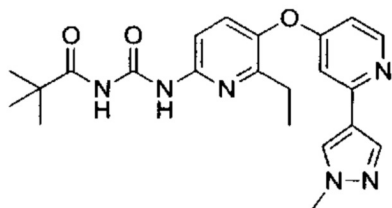


Пример 79: Раствор вещества согласно примеру В7 (0,036 г, 0,410 ммоль) в ДХЭ (1,7 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,036 мл, 0,410 ммоль), перемешивали при КТ в течение 20 минут, затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А11 (0,1 г, 0,342 ммоль) и пиридину (0,138 мл, 1,710 ммоль) в ТГФ (1,7 мл), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Полученное масло обрабатывали Et₂O, выдерживали в течение ночи, декантировали Et₂O от твердого вещества, твердое вещество растворяли в MeCN/H₂O, замораживали и лиофилизировали с получением N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (43 мг, 30%) в виде белесого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,05 (с., 1 Н), 10,83 (с., 1 Н), 8,57 (д., J=5,6 Гц, 1 Н), 8,51 (д., J=5,2 Гц, 1 Н), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,89 (с., 1 Н), 7,79 (д.д, J=5,3, 1,7 Гц, 1 Н), 7,65-7,64 м., 2 Н), 6,87 (д.д, J=5,6, 2,4 Гц, 1 Н), 2,65-2,64 м., 1 Н), 2,52 (с., 3 Н), 2,27 (с., 3 Н), 1,08 (д., J=6,8 Гц, 6 Н); МС(ЭСИ) м/з: 406,2 (M+H⁺).

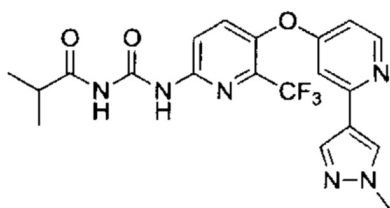


Пример 80: В раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,052 г, 0,517 ммоль) в ДХЭ (2 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,045 мл, 0,517 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А16 (0,12 г, 0,431 ммоль) и пиридину

(0,174 мл, 2,156 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивали при КТ в течение 1,5 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (5х) и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали
 5 хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (88 мг, 49%) в виде твердого
 вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,23 (с., 1 H), 10,44 (с., 1 H), 8,60 (д., $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,52 (д., $J=5,2$ Гц, 1 H), 8,31 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,10 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,90 (с., 1 H), 7,81-7,76 (м., 2 H), 7,71 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,98 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц, 1 H),
 10 2,53 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) m/z : 406,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 81: В раствор 2,2,2-триметилацетамида (45 мг, 0,447 ммоль) в ДХЭ (1,5 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (42 мкл, 0,484 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем нагревали до 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ,
 20 обрабатывали раствором согласно примеру А17 (110 мг, 0,372 ммоль) и пиридину (147 мг, 1,862 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали EtOAc , промывали насыщ. NaHCO_3 (1х), затем соевым раствором (1х), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали
 25 хроматографией на силикагеле (MeOH/ EtOAc) с получением N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (76 мг, 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,17 (с., 1 H), 10,40 (с., 1 H), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,93-7,92 (м., 2 H), 7,63 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,18 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,58 (кв., $J=7,5$ Гц,
 30 2 H), 1,21 (с., 9 H), 1,12 (т., $J=7,5$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 82: Суспензию 2-амино-5-бром-6-трифторметил-пиридина (0,5 г, 2,075 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{ДФФФ})$ -ДХМ (0,085 г, 0,104 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,685 г, 2,70 ммоль) и KOAc (0,611 г, 6,22 ммоль) в диоксане (8 мл) барботировали Ag и нагревали при 105°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc , твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали EtOAc и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин
 45 (предполагаемый выход 100%). МС(ЭСИ) m/z : 289,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(0345] Раствор 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (0,598 г, 2,076 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) обрабатывали

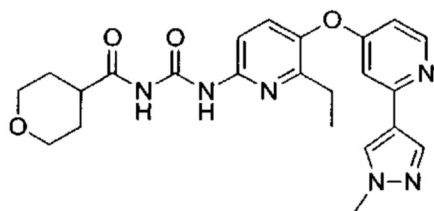
моногидратом пербората натрия (0,332 г, 3,32 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали EtOAc и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю. Фильтрат обрабатывали солевым раствором, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ола (92 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,47 (с., 1 H), 7,15 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 6,58 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 5,70 (с., 2 H); МС(ЭСИ) м/з: 179,1 (M+H⁺).

[0346] Раствор 6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ол (0,092 г, 0,517 ммоль) в ДМА (5 мл) барботировали Ag, обрабатывали трет-бутоксидом калия (0,087 г, 0,775 ммоль), перемешивали в течение 1 минуты, обрабатывали 2,4-дихлорпиридином (0,092 г, 0,620 ммоль), продували аргоном и нагревали при 95°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃ (2×), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (62 мг, 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,27-8,24 (м., 1 H), 7,52-7,49 (м., 1 H), 7,04 (с., 1 H), 6,94-6,91 (м., 1 H), 6,76 (д., J=9,1 Гц, 1 H), 6,66 (с., 2 H); МС(ЭСИ) м/з: 290,1 (M+H⁺).

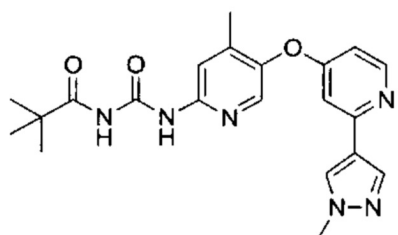
[0347] Суспензию трифенилфосфина (0,033 г, 0,125 ммоль), K₂CO₃ (0,118 г, 0,856 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,007 г, 0,031 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразола (0,089 г, 0,428 ммоль) и 5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (0,062 г, 0,214 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) барботировали Ag и нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали солевым раствором, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением 5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (55 мг, 77%). МС(ЭСИ) м/з: 336,1 (M+H⁺).

[0348] Суспензию согласно примеру В7 (0,021 г, 0,246 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,022 мл, 0,246 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору 5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (0,055 г, 0,164 ммоль) и ДИЭА (0,172 мл, 0,984 ммоль) в диоксане (3 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Раствор цианата серебра (0,246 г, 1,640 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали изобутирилхлоридом (0,035 г, 0,328 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем добавляли к смеси в ДХЭ и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Вторую суспензию согласно примеру В7 (140 мг) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,15 мл), нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, добавляли к исходной реакционной смеси и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали EtOAc и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю. Фильтрат промывали насыщ. NaHCO₃ (2×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением N-(5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (33 мг, 45%) в виде твердого вещества светло-коричневого

цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,28 (с., 1 H), 10,97 (с., 1 H), 8,40 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,34 (д., $J=9,1$ Гц, 1 H), 8,28 (с., 1 H), 7,98-7,97 (м., 2 H), 7,29 (д., $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,78 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,72-2,63 (м., 1 H), 1,10 (д., $J=6,8$ Гц, 6 H); МС(ЭСИ) m/z : 449,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

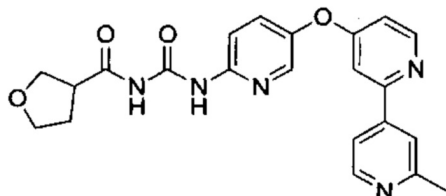


Пример 83: Раствор вещества согласно примеру В5 (58 мг, 0,447 ммоль) в ДХЭ (1,5 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (42 мкл, 0,484 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали смесью согласно примеру А17 (110 мг, 0,372 ммоль) и пиридином (147 мг, 1,862 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь обрабатывали EtOAc, промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Материал повторно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/ H_2O с 0,1% ТФК). Чистые фракции концентрировали под пониженным давлением и водный материал нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 . Материал экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксиамида (22 мг, 13%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,02 (с., 1 H), 10,88 (с., 1 H), 8,36 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,26 (с., 1 H), 7,96 (д., $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,92 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,63 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,18 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,61 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 H), 3,89 (д., $J=11,3$ Гц, 2 H), 3,84 (с., 3 H), 3,32 (с., 2 H), 2,70-2,64 (м., 1 H), 2,59 (кв., $J=7,5$ Гц, 2 H), 1,73 (д., $J=13,0$ Гц, 2 H), 1,64-1,62 м., 2 H), 1,12 (т., $J=7,5$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 451,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

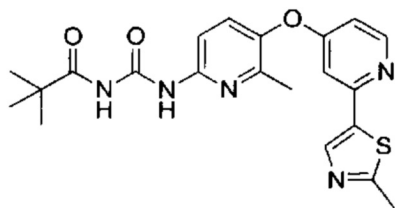


Пример 84: Раствор триметилацетамида (0,054 г, 0,533 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,062 мл, 0,711 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А19 (0,1 г, 0,355 ммоль) и ТЭА (0,149 мл, 1,066 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали ДХМ (2х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((4-

метил-5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил пиваламида (93 мг, 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,18 (с., 1 Н), 10,24 (с., 1 Н), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 8,14 (с., 1 Н), 8,01 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,16 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,16 (с., 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 409,2 ($M+H^+$).

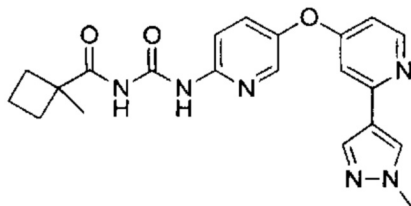


Пример 85: Раствор тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,250 г, 2,156 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,185 мл, 2,156 ммоль), затем ДМФ (0,0056 мл, 0,072 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,480 г, 3,20 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали раствором согласно примеру А16 (0,2 г, 0,719 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали твердым NaHCO_3 , затем EtOAc ; твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал повторно очищали с помощью препаративной ТСХ (ТЭА/MeOH/ДХМ); полученное твердое вещество обрабатывали горячим EtOAc /Нех, твердые вещества собирали фильтрацией с получением N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид (51 мг, 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,0 (ш. с, 2 Н), 8,60 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,53 (д., $J=5,3$ Гц, 1 Н), 8,31 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 8,10 (д., $J=9,1$ Гц, 1 Н), 7,90 (с., 1 Н), 7,80 (с., 2 Н), 7,72 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,99 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,87 (м., 1 Н), 3,77 (м., 2 Н), 3,68 (м., 1 Н), 3,31 (м., 1 Н), 2,53 (с., 3 Н), 2,07 (д., $J=7,3$ Гц, 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 420,2 ($M+H^+$).

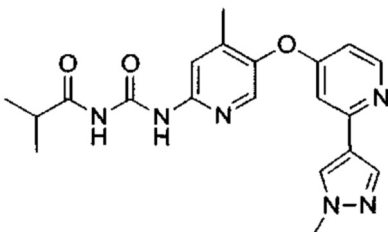


Пример 86: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,031 г, 0,302 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,026 мл, 0,302 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 0,5 ч. Раствор охлаждали до КТ, добавляли к смеси вещества согласно примеру А20 (0,060 г, 0,201 ммоль) и пиридину (0,130 мл, 1,609 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (55 мг, 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР

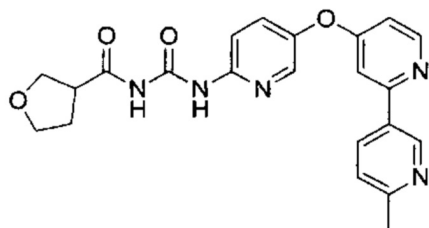
(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,16 (ш. с, 1 H), 10,40 (ш. с, 1 H), 8,39 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 7,91-7,90 (м., 1 H), 7,65 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,56 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,71 (д.д., $J=5,8, 2,4$ Гц, 1 H), 2,65 (с., 3 H), 2,27 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) m/z : 426,2 ($M+H^+$).



Пример 87: Раствор вещества согласно примеру В19 (0,800 г, 7,01 ммоль) в ДХМ обрабатывали оксалилхлоридом (0,800 г, 6,30 ммоль) и каталитическим ДМФ (8,20 мг, 0,112 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, повторно растворяли в ДХМ, обрабатывали цианатом серебра (0,800 г, 5,34 ммоль), перемешивали в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,300 г, 1,122 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 7 часов. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/ H_2O с 0,1% ТФК) с получением 1-метил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (132 мг, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,18 (с., 1 H), 10,57 (с., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,27-8,25 (м., 2 H), 8,09 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,73 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,41 (м., 2 H), 1,90 (м., 4 H), 1,43 (с., 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 407,1 ($M+H^+$).



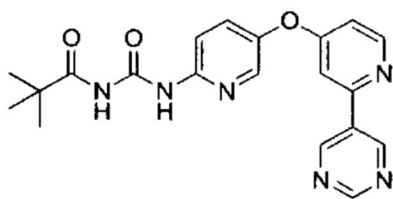
Пример 88: Раствор вещества согласно примеру В7 (0,062 г, 0,711 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,090 г, 0,711 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А19 (0,1 г, 0,355 ммоль) и ТЭА (0,108 г, 1,066 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали ДХМ (2х), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал растворяли в MeCN/ H_2O , замораживали и лиофилизировали с получением N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (58 мг, 41%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,06 (с., 1 H), 10,85 (с., 1 H), 8,34 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 8,13 (с., 1 H), 8,02 (с., 1 H), 7,95 (с., 1 H), 7,16 (д., $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,60 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,67-2,66 (м., 1 H), 2,16 (с., 3 H), 1,09 (д., $J=6,8$ Гц, 6 H); МС(ЭСИ) m/z : 395,2 ($M+H^+$).



5

Пример 89: В раствор тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,250 г, 2,156 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,185 мл, 2,156 ммоль), с последующим ДМФ (5,6 мкл, 0,072 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Раствор концентрировали до сухого состояния, остаток растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,480 г, 3,20 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Добавляли раствор вещества согласно примеру А15 (0,2 г, 0,719 ммоль) в ТГФ (5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов. Добавляли твердый NaHCO_3 , смесь разводили EtOAc , и извлекали твердые вещества фильтрацией через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$), затем с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, с 0,1% ТФК). Органические слои извлекали под пониженным давлением, водный остаток нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Твердое вещество растворяли в горячем MeOH , охлаждали до КТ и выдерживали в течение нескольких часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид (8 мг, 2,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,99 (ш. с, 2 Н), 9,10 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 8,56 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,30-8,27 (м., 2 Н), 8,09 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,77 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,64 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,34 (д., $J=8,2$ Гц, 1 Н), 6,90 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,86 м., 1 Н), 3,79-3,73 (м., 2 Н), 3,67 м., 1 Н), 3,23 (м., 1 Н), 2,51 (с., 3 Н), 2,07 (м., 2 Н); МС(ЭСИ) м/з: 420,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

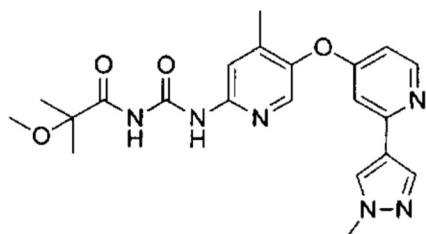
35



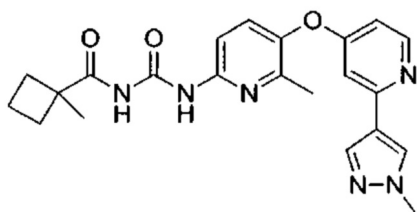
Пример 90: Раствор вещества согласно примеру А9 (0,25 г, 1,128 ммоль) и пиримидинил-5-борную кислоту (0,196 г, 1,579 ммоль) в диоксане (8 мл) обрабатывали раствором K_2CO_3 (0,156 г, 1,128 ммоль) в воде (2 мл), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,130 г, 0,113 ммоль) и нагревали при 95°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 5-((2-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (65 мг, 22%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,39 (с., 2 Н), 9,24 (с., 1 Н), 8,55 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 7,84 (д., $J=3,0$ Гц, 1 Н), 7,75 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,32 (д.д., $J=8,9, 3,0$ Гц, 1 Н), 6,83 (д.д.,

J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 6,53 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 6,04 (с., 2 H); МС(ЭСИ) m/z: 266,1 (M+H⁺).

[0349] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,048 г, 0,475 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,042 мл, 0,475 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором 5-((2-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амина (0,063 г, 0,237 ммоль) и ТЭА (0,099 мл, 0,712 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали ДХМ (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((5-((2-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (65 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,23 (с., 1 H), 10,44 (с., 1 H), 9,41 (с., 2 H), 9,24 (с., 1 H), 8,62 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,30 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,11 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,83 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,78 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 6,99 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) м/з: 393,2 (M+H⁺).

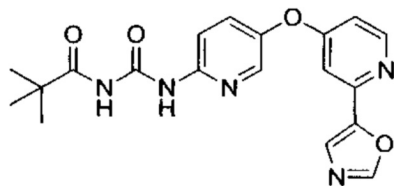


Пример 91: Смесь вещества согласно примеру В16 (0,107 г, 0,533 ммоль), Пример А19 (0,1 г, 0,355 ммоль) и 1-метилпирролидина (9,08 мг, 0,107 ммоль) в ТГФ (3 мл) нагревали при 55°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-метокси-2-метил-N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (106 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,76 (с., 1 Н), 10,20 (ш. с, 1 Н), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 8,14 (с., 1 Н), 7,97 (ш. с, 1 Н), 7,96 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,20 (с., 3 Н), 2,16 (с., 3 Н), 1,35 (с., 6 Н); МС(ЭСИ) м/з: 425,2 (М+Н⁺).



Пример 92: Раствор вещества согласно примеру В19 (0,300 г, 2,63 ммоль) в ДХМ обрабатывали оксалилхлоридом (0,500 г, 3,94 ммоль), затем ДМФ (9,9 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, повторно растворяли в ДХМ, обрабатывали цианатом серебра (0,600 г, 4,00 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру А6 (0,380 г, 1,351 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 1-метил-

N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида (19 мг, 3,2%). МС(ЭСИ) м/з: 421,2 (М+Н⁺).

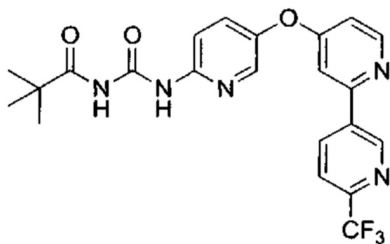


Пример 93: Суспензию Pd(PPh₃)₄ (0,034 г, 0,030 ммоль), K₂CO₃ (0,330 г, 2,384 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (0,140 г, 0,715 ммоль), и примера А1 (0,15 г, 0,596 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) барботировали Ag и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и EtOAc и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю. Слои

фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)оксазола (92 мг, 54%). МС(ЭСИ) м/з: 285,1 (М+Н⁺).

[0350] Раствор 5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)оксазоле (0,092 г, 0,324 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 0,034 г, 0,032 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение 5 часов. Твердое вещество извлекали фильтрацией через диатомовую землю и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-((2-(оксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (73 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,47 (с., 1 H), 8,46 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 7,84 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 7,76 (с., 1 H), 7,32 (д.д., J=8,9, 3,0 Гц, 1 H), 7,15 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 6,86 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H), 6,53 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 6,06 (с., 2 H); МС(ЭСИ) м/з: 255,1 (М+Н⁺).

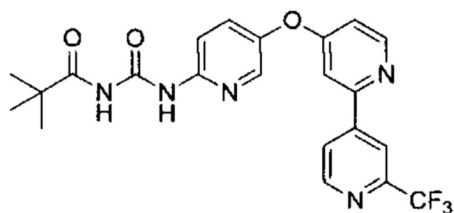
[0351] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,044 г, 0,431 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,038 мл, 0,431 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к смеси 5-((2-(оксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,073 г, 0,287 ммоль) и пиридина (0,186 мл, 2,297 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN и твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((2-(оксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (44 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,24 (с., 1 H), 10,45 (с., 1 H), 8,52 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,49 (с., 1 H), 8,31 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,11 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,811-7,77 (м., 2 H), 7,27 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 6,95 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) м/з: 382,2 (М+Н⁺).



Пример 94: Суспензию $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,034 г, 0,030 ммоль), K_2CO_3 (0,330 г, 2,384 ммоль), 2-трифторметилпиридин-5-борной кислоты (0,137 г, 0,715 ммоль), и примера А1 (0,15 г, 0,596 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) барботировали Ag и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и EtOAc и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю. Слои фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-6'-(трифторметил)-2,3'-бипиридина (177 мг, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,43 (с., 1 Н), 8,77-8,69 (м., 2 Н), 8,64 (м., 1 Н), 8,42 (м., 1 Н), 8,08-8,00 (м., 3 Н), 7,30 м., 1 Н); МС(ЭСИ) м/з: 363,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0352] Раствор 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-6'-(трифторметил)-2,3'-бипиридина (0,177 г, 0,489 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 0,052 г, 0,049 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение 5 часов. Твердое вещество извлекали фильтрацией через диатомовую землю, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением 5-((6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амин (63 мг, 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,39 (с., 1 Н), 8,66 (д., $J=8,4$ Гц, 1 Н), 8,57 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,00 (д., $J=8,2$ Гц, 1 Н), 7,85 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,75 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,33 (д.д., $J=8,9, 3,0$ Гц, 1 Н), 6,86 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,53 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 6,05 (с., 2 Н); МС(ЭСИ) м/з: 333,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0353] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,029 г, 0,284 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,025 мл, 0,284 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к смеси 5-((6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,063 г, 0,190 ммоль) и пиридина (0,123 мл, 1,517 ммоль) в диоксане (4 мл), и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN и твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (57 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,24 (с., 1 Н); 10,47 (с., 1 Н); 9,41 (с., 1 Н); 8,67-8,66 м., 2 Н), 8,31-8,30 (м., 1 Н), 8,11 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н); 8,00 (д., $J=8,3$ Гц, 1 Н); 7,84 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н); 7,79 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н); 7,01 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н); 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) м/з: 460,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



5

Пример 95: Суспензию согласно примеру А1 (0,125 г, 0,497 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,029 г, 0,025 ммоль), K_2CO_3 (0,275 г, 1,987 ммоль) и 2-(трифторметил)пиридин-4-борной
 10 кислоты (0,104 г, 0,546 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) барботировали Ar и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и EtOAc , и извлекали твердые вещества фильтрацией через диатомовую землю. Слои фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и
 15 очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-2'-(трифторметил)-2,4'-бипиридина (139 мг, 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,89 (д., $J=5,2$ Гц, 1 Н), 8,78 (м., 1 Н), 8,64 м., 1 Н), 8,53 (с., 1 Н), 8,44-8,38 (м., 2 Н), 8,17 (д., $J=2,3$ Гц, 1 Н), 8,03 (м., 1 Н), 7,36 (д.д., $J=5,5, 2,3$ Гц, 1 Н); МС(ЭСИ) m/z : 363,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

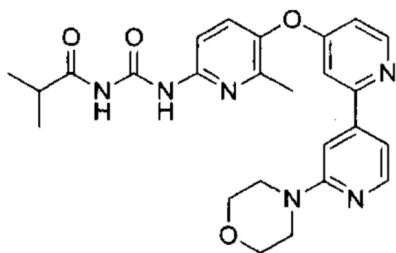
20

[0354] Раствор 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-2'-(трифторметил)-2,4'-бипиридина (0,139 г, 0,384 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 0,041 г, 0,038 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение 5 часов. Твердые вещества извлекали
 25 фильтрацией через диатомовую землю, фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением 5-((2'-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амин (42 мг, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,87 (д., $J=5,1$ Гц, 1 Н), 8,59 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,49 (с., 1 Н), 8,35-8,33 (м., 1 Н), 7,87 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,85 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 7,33 (д.д., $J=8,9, 3,0$ Гц, 1 Н), 6,91
 30 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,53 (д., $J=8,9$ Гц, 1 Н), 6,05 (с., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 333,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

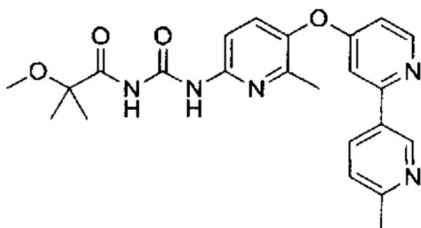
[0355] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,019 г, 0,190 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,017 мл, 0,190 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли
 35 к раствору 5-((2'-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,042 г, 0,126 ммоль) и пиридина (0,082 мл, 1,011 ммоль) в диоксане (4 мл), и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN и собирали фильтрацией твердое
 40 вещество с получением N-((5-((2'-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (34 мг, 59%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,24 (с., 1 Н), 10,45 (с., 1 Н), 8,87 (д., $J=5,1$ Гц, 1 Н), 8,65 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,51 (с., 1 Н), 8,37 (д., $J=5,2$ Гц, 1 Н), 8,32 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 8,11 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,97 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,79 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,05 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц,
 45 1 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 460,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45



Пример 96: Смесь вещества согласно примеру В7 (0,281 г, 3,22 ммоль) в ДХЭ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,300 мл, 3,49 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл), добавляли к раствору согласно примеру А8 (0,506 г, 2,147 ммоль) и пиридину (0,200 мл, 2,478 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивали при КТ на протяжении двух дней. Дополнительное вещество согласно примеру В7 (0,281 г) в ДХЭ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,280 мл), перемешивали при КТ в течение 15 минут, нагревали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали до КТ, добавляли к описанному выше раствору и перемешивали при КТ на протяжении двух дней. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в MeCN, обрабатывали ультразвуком и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (136 мг, 18%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС(ЭСИ) м/з: 349,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

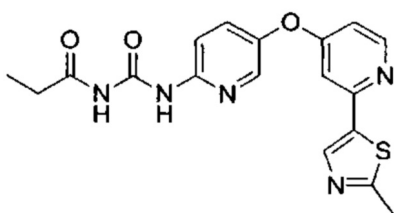
[0356] Смесь N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (0,136 г, 0,390 ммоль), K_2CO_3 (0,108 г, 0,780 ммоль) и 4-(4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина (0,136 г, 0,468 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) барботировали Ag, обрабатывали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,045 г, 0,039 ммоль), снова барботировали Ag и нагревали при 95°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, и извлекали твердые вещества фильтрацией через слой диатомовой земли и Na_2SO_4 . Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал дополнительно двукратно очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Полученный материал обрабатывали Et_2O , ультразвуком, и собирали твердое вещество фильтрацией с получением N-((6-метил-5-((2'-морфолино-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (52 мг, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,05 (с., 1 H), 10,84 (с., 1 H), 8,54 (д., $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,21 (д., $J=5,2$ Гц, 1 H), 7,92 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,73 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,65 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,44 (с., 1 H), 7,30 (д.д., $J=5,2, 1,3$ Гц, 1 H), 6,80 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц, 1 H), 3,70 (м., 4 H), 3,51 (м., 4 H), 2,66 (м., 1 H), 2,27 (с., 3 H), 1,09 (д., $J=6,8$ Гц, 6 H); МС(ЭСИ) м/з: 477,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 97: Раствор вещества согласно примеру A14 (0,15 г, 0,513 ммоль) и примеру B16 (0,15 г, 0,745 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,054 мл, 0,513 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные

органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

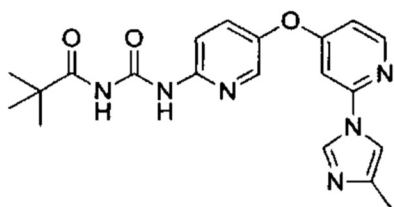
пропанамида (32 мг, 14%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,93 (с., 1 H), 9,17 (с., 1 H), 9,13 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 8,56-8,55 (м., 1 H), 8,28 (д.д., J=8,1, 2,4 Гц, 1 H), 8,04-8,02 (м., 1 H), 7,63 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,50 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,31 (д., J=8,1 Гц, 1 H), 6,84 (д.д., J=5,6, 2,4 Гц, 1 H), 3,38 (с., 3 H), 2,53 (с., 3 H), 2,34 (с., 3 H), 1,47 (с., 6 H); МС(ЭСИ) м/з: 436,2 (M+H⁺).



Пример 98: Раствор пропионамида (0,103 г, 1,407 ммоль) в ДХЭ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,100 мл, 1,161 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру A13 (0,200 г, 0,703 ммоль) и пиридину (0,057 мл, 0,703 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивали при КТ в течение

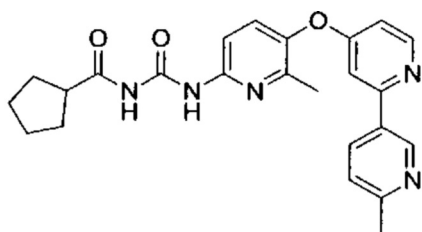
ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния.

Материал обрабатывали MeCN, ультразвуком, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида (71 мг, 26%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,07 (с., 1 H), 10,82 (с., 1 H), 8,40 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 8,27 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,08 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,74 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,81 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 2,64 (с., 3 H), 2,41 (кв., J=7,5 Гц, 2 H), 1,04 (т., J=7,5 Гц, 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 384,2 (M+H⁺).

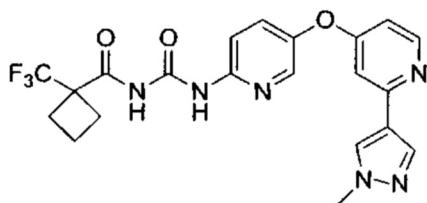


Пример 99: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,596 г, 5,89 ммоль) в ДХЭ (20 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,516 мл, 5,89 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали суспензией согласно примеру A21 (1,05 г, 3,93 ммоль) и ТЭА (1,64 мл, 11,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакцию разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (60 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc

(30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением пены. Указанный материал суспендировали в MeCN (15 мл), в течение непродолжительного времени обрабатывали ультразвуком и затем перемешивали в течение 15 минут. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали MeCN (2×1 мл) и высушивали под вакуумом с получением продукта 1. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (1-5% MeOH/EtOAc) с получением второго продукта. Оба продукта объединяли, суспендировали в MeCN-воде (10 мл) и лиофилизировали с получением N-((5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (0,984 г, 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,23 (с., 1 H), 10,45 (с., 1 H), 8,40 (д., $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,34 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,30 (д.д., $J=2,9, 0,6$ Гц, 1 H), 8,10 (д., $J=9,1$ Гц, 1 H), 7,78 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,64 (т., $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,39 (д., $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,84 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 H), 2,13 (д., $J=1,0$ Гц, 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) 395,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

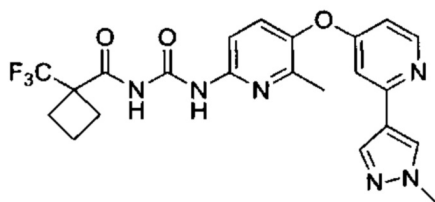


Пример 100: Суспензию цикlopentanкарбонилхлорида (0,1 мл, 0,869 ммоль) в ДХЭ (1,5 мл) в атмосфере аргона обрабатывали цианатом серебра (0,15 г, 1,00 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали по каплям раствором согласно примеру А14 (0,15 г, 0,513 ммоль) и пиридина (0,25 мл, 3,09 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида (163 мг, 72%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,07 (с., 1 H), 10,85 (с., 1 H), 9,10 (ш. с, 1 H), 8,54 (ш. с, 1 H), 8,28 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,93 (с., 1 H), 7,66 (с., 1 H), 7,58 (с., 1 H), 7,35 (с., 1 H), 6,79 (д., $J=2,8$ Гц, 1 H), 2,86 (м., 1 H), 2,51 (с., 3 H), 2,27 (с., 3 H), 1,89 (м., 2 H), 1,76-1,71 (м., 6 H); МС(ЭСИ) m/z : 432,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

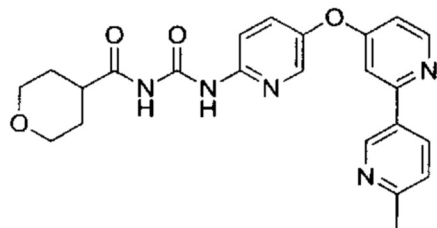


Пример 101: Раствор 1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (0,250 г, 1,487 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,180 г, 1,418 ммоль), затем каталитическим количеством ДМФ и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали цианатом серебра (0,250 г, 1,668 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,200 г, 0,748 ммоль) и

перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали ДХМ, затем ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((5-((2-(1-метил-1 Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-
 5 (трифторметил)циклобутанкарбоксамида (175 мг, 51%) в виде белесого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,34 (ш. с, 1 Н), 10,84 (с., 1 Н), 8,38 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 8,05 (ш. д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,96 (д., J=0,7 Гц, 1 Н), 7,75 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,23 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,71 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н),
 10 3,84 (с., 3 Н), 2,68 (м., 2 Н), 2,41 (м., 2 Н), 1,97-1,83 (м., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 461,1 ($M+H^+$).



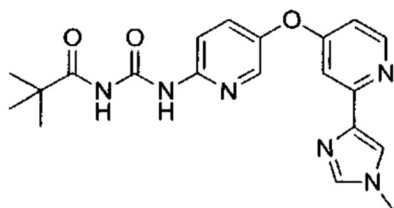
Пример 102: Раствор 1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (0,250 г, 1,487 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,180 г, 1,418 ммоль),
 20 затем каталитическим количеством ДМФ и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали цианатом серебра (0,250 г, 1,668 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру А6 (0,200 г, 0,711 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали ДХМ, затем ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-трифторметил)циклобутанкарбоксамида (200 мг, 56%) в виде твердого вещества
 25 белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,14 (ш. с., 1 Н), 10,78 (с., 1 Н), 8,36 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,87 (ш. с., 1 Н), 7,65 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 2,68 м., 2 Н), 2,42 (м., 2 Н), 2,27
 30 (с., 3 Н), 1,98-1,82 м., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 475,1 ($M+H^+$).



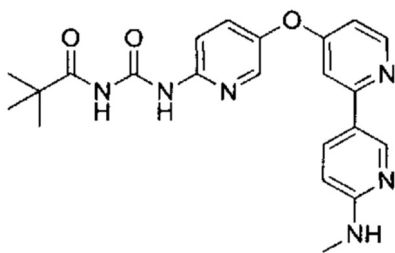
Пример 103: Смесь вещества согласно примеру В5 (0,568 г, 4,40 ммоль) и оксалилхлорид (0,400 мл, 4,66 ммоль) в ДХЭ (10 мл) нагревали при 100°C в течение 1 часа, охлаждали до КТ, добавляли к раствору согласно примеру А9 (0,650 г, 2,93 ммоль) и пиридину (0,400 мл, 4,96 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивали при КТ на протяжении двух дней. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3х),
 45 объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, ультразвуком, твердое вещество собирали фильтрацией и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-

карбоксамид (335 мг, 30%) в виде твердого вещества белого цвета. МС(ЭСИ) м/з: 377,1 (M+H⁺).

[0357] Смесь N-((5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (0,334 г, 0,886 ммоль), NaHCO₃ (0,149 г, 1,773 ммоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,233 г, 1,064 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) барботировали Ar при обработке ультразвуком в течение 5 минут, обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (0,102 г, 0,089 ммоль), снова барботировали Ar и нагревали при 95°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разводили ТГФ и промывали соевым раствором. Водный слой обратно экстрагировали ТГФ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN и обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества собирали фильтрацией и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (50 мг, 13%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,06 (с., 1 H), 10,88 (с., 1 H), 9,10 (д., J=2,3 Гц, 1 H), 8,55 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,30-8,26 (м., 2 H), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,76 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,63 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,33 (д., J=8,2 Гц, 1 H), 6,89 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,91-3,85 (м., 2 H), 3,33-3,26 (м., 2 H), 2,73-2,64 (м., 1 H), 2,50 (с., 3 H), 1,75-1,68 (м., 2 H), 1,67-1,56 (м., 2 H); МС(ЭСИ) м/з: 432,1 (M-H⁺).



Пример 104: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,065 г, 0,645 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,645 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к смеси вещества согласно примеру A22 (0,115 г, 0,430 ммоль) и пиридину (0,278 мл, 3,44 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN и твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (132 мг, 78%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,23 (с., 1 H), 10,44 (с., 1 H), 8,37 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,10 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,77 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,68 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 7,24 (д., J=2,6 Гц, 1 H), 6,81 (д.д., J=5,6, 2,6 Гц, 1 H), 3,67 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) м/з: 395,2 (M+H⁺).



5

10

15

20

25

30

35

40

45

Пример 105: Раствор вещества согласно примеру A1 (0,380 г, 1,510 ммоль) и 6-(метиламино)-3-пиридирилборной кислоты (0,252 г, 1,661 ммоль) в диоксане (8 мл) барботировали Ar, обрабатывали раствором K_2CO_3 (0,417 г, 3,02 ммоль) в воде (2 мл) и нагревали при 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-метил-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-амина (300 мг, 61%) в виде аморфного твердого вещества оранжевого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,73 (д., $J=2,5$ Гц, 1 H), 8,58 (д., $J=2,8$ Гц, 1 H), 8,55 (д., $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,39 (д., $J=8,9$ Гц, 1 H), 8,06 (д.д., $J=8,8$, 2,5 Гц, 1 H), 7,96 (д.д., $J=8,9$, 2,9 Гц, 1 H), 7,61 (д., $J=2,3$ Гц, 1 H), 7,00 (д.д., $J=5,6$, 2,3 Гц, 1 H), 6,87 (кв., $J=5,2$ Гц, 1 H), 6,48 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 2,80 (д., $J=4,7$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 324,1 ($M+H^+$).

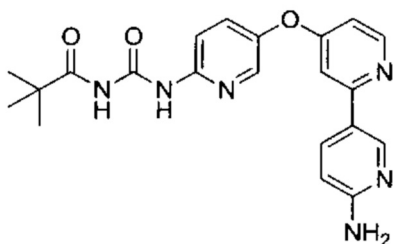
[0358] Смесь БОК-ангидрида (0,215 мл, 0,928 ммоль), М-метил-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-амина (0,3 г, 0,928 ммоль) и ДМАП (5 мг) в ТГФ (10 мл) перемешивали при КТ на протяжении 3 дней. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением трет-бутилметил(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)карбамата (260 мг, 66%) в виде твердого вещества белого цвета. МС(ЭСИ) m/z : 424,1 ($M+H^+$).

[0359] Раствор трет-бутил метил(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)карбамат (0,26 г, 0,614 ммоль) в EtOAc (10 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 6,53 мг, 0,061 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение 16 часов. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали EtOAc и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением трет-бутил-(4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)(метил)карбамата (210 мг, 87%) в виде белого аморфного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,99 (д., $J=2,5$ Гц, 1 H), 8,49 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,34 (д.д., $J=8,8$, 2,5 Гц, 1 H), 7,84 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 7,75 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,55 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,31 (д.д., $J=8,9$, 3,0 Гц, 1 H), 6,75 (д.д., $J=5,7$, 2,4 Гц, 1 H), 6,52 (д., $J=8,9$ Гц, 1 H), 6,03 (с., 2 H), 3,33 (с., 3 H), 1,47 (с., 9 H); МС(ЭСИ) m/z : 394,2 ($M+H^+$).

[0360] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,062 г, 0,610 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,080 мл, 0,915 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором трет-бутил-(4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)(метил)карбамата (0,12 г, 0,305 ммоль) и ТЭА (0,170 мл, 1,220 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь обрабатывали солевым раствором, экстрагировали ДХМ (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением трет-бутил-метил(4-((6-(3-

пивалоилуреидо)пиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)карбамата (100 мг, 63%) в виде белого аморфного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,23 (с., 1 Н), 10,44 (с., 1 Н), 9,02 (д., $J=2,5$ Гц, 1 Н), 8,55 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,37 (д.д., $J=8,8$, 2,5 Гц, 1 Н), 8,30 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 8,10 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 7,77-7,76 (м., 2 Н), 7,65 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,89 (д.д., $J=5,7$, 2,4 Гц, 1 Н), 3,33 (с., 3 Н), 1,47 (с., 9 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 21,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0361] Смесь трет-бутил метил(4-((6-(3-пивалоилуреидо)пиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)карбамата (0,1 г, 0,192 ммоль) и ТФК (0,148 мл, 1,921 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при КТ в течение 7 часов, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали 30% EtOAc/Hex , обрабатывали ультразвуком и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((6'-(метиламино)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (61 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,21 (с., 1 Н), 10,42 (с., 1 Н), 8,69 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 8,44 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,27 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 8,09 (д., $J=9,0$ Гц, 1 Н), 8,02 (д.д., $J=8,8$, 2,5 Гц, 1 Н), 7,75 (д.д., $J=9,0$, 2,9 Гц, 1 Н), 7,39 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,83 (кв., $J=5,0$ Гц, 1 Н), 6,73 (д.д., $J=5,7$, 2,4 Гц, 1 Н), 6,48 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 2,80 (д., $J=4,7$ Гц, 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 421,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Пример 106: Раствор вещества согласно примеру А1 (0,525 г, 2,086 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (0,551 г, 2,504 ммоль) в диоксане (16 мл) барботировали Ar , обрабатывали раствором K_2CO_3 (0,577 г, 4,17 ммоль) в воде (4 мл) и нагревали при 90°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали 60% EtOAc/Hex , обрабатывали ультразвуком и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин (580 мг, 90%) в виде твердого вещества темно-оранжевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,66 (д., $J=2,5$ Гц, 1 Н), 8,58 (д., $J=2,8$ Гц, 1 Н), 8,55 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,40 (д.д., $J=8,9$, 0,5 Гц, 1 Н), 8,06 (д.д., $J=8,7$, 2,5 Гц, 1 Н), 7,96 (д.д., $J=8,9$, 2,8 Гц, 1 Н), 7,61 (д., $J=2,3$ Гц, 1 Н), 7,02 (д.д., $J=5,6$, 2,3 Гц, 1 Н), 6,48 (д.д., $J=8,7$, 0,7 Гц, 1 Н), 6,32 (с., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 310,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0362] Раствор 4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин (0,58 г, 1,875 ммоль), БОК-ангидрида (0,653 мл, 2,81 ммоль) и ДМАП (10 мг) в ТГФ (20 мл) перемешивали при КТ на протяжении двух дней, обрабатывали дополнительным БОК-ангидрида (15 экв.) и перемешивали при КТ в течение 6 ч. Смесь концентрировали до

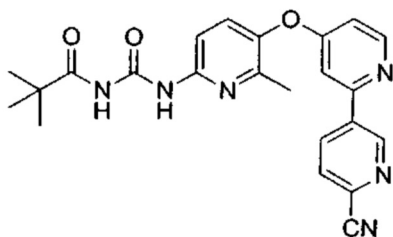
сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 6'-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридина] (630 мг, 66%) в виде твердого вещества белого цвета. МС(ЭСИ) м/з: 510,2 (M+H⁺).

5 [0363] Раствор 6'-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридина] (0,600 г, 1,178 ммоль) в EtOAc (15 мл) и MeOH (5 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 0,125 г, 1,178 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение 16 часов. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали EtOAc и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 6'-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридина] (0,55 г, 97%)
10 в виде белого аморфного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,06 (д., J=2,5 Гц, 1 Н), 8,53 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,46 (д.д., J=8,5, 2,5 Гц, 1 Н), 7,84 (д., J=3,0 Гц, 1 Н), 7,63 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 7,48 (д., J=8,0 Гц, 1 Н), 7,32 (д.д., J=8,9, 3,0 Гц, 1 Н), 6,79 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 6,53 (д., J=8,9 Гц, 1 Н), 6,03 (с., 2 Н), 1,40 (с., 18 Н); МС(ЭСИ) м/з: 480,2
15 (M+H⁺).

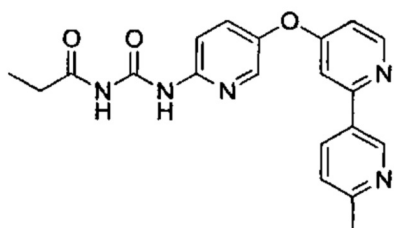
[0364] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,084 г, 0,834 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,073 мл, 0,834 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором 6'-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-[2,3'-бипиридина] (0,2 г, 0,417 ммоль) и ТЭА (0,174 мл, 1,251 ммоль) в ДХМ
20 (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь обрабатывали соевым раствором, экстрагировали ДХМ (2х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением N-((5-((6'-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (230 мг, 91%) в виде белого аморфного твердого
25 вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,22 (с., 1 Н), 10,45 (ш. с, 1 Н), 9,08 (д., J=2,5 Гц, 1 Н), 8,58 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,49 (д.д., J=8,5, 2,5 Гц, 1 Н), 8,30 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,10 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,78 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,73 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 7,48 (д., J=8,4
30 Гц, 1 Н), 6,94 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 1,40 (с., 18 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) м/з: 607,3 (M+H⁺).

[0365] Смесь N-((5-((6'-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (0,23 г, 0,379 ммоль) и ТФК (0,44 мл, 5,7 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при КТ в течение 16 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2х).
35

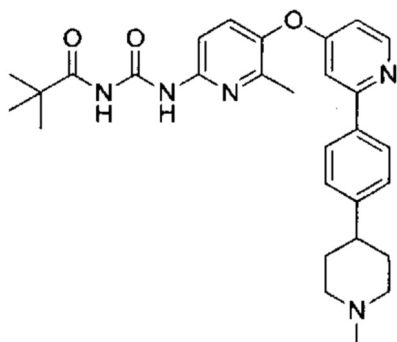
Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((5-((6'-амино-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (125 мг, 81%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,21 (с., 1 Н), 10,45 (ш. с, 1 Н), 8,62 (д., J=2,5 Гц, 1 Н), 8,44 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,27 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 8,01 (д.д., J=8,7, 2,5 Гц, 1 Н), 7,74 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,38 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,74 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 6,47 (д., J=8,7 Гц, 1 Н), 6,27 (д., J=4,7 Гц, 2 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) м/з: 407,2 (M+H⁺).
45



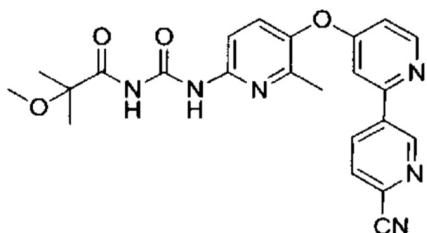
Пример 107: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,080 г, 0,791 ммоль) в ДХЭ (4 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,069 мл, 0,791 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А23 (0,12 г, 0,396 ммоль) и ТЭА (0,165 мл, 1,187 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь обрабатывали соевым раствором, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в 3:1 MeCN/H₂O, обрабатывали ультразвуком, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((5-((6'-циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (98 мг, 58%) в виде белесого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,16 (с., 1 H), 10,40 (ш. с, 1 H), 9,41 (д., J=2,2 Гц, 1 H), 8,64 (д.д., J=8,2, 2,3 Гц, 1 H), 8,60 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,13 (д.д., J=8,2, 0,8 Гц, 1 H), 7,92 (ш. д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,80 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,67 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 6,91 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 2,28 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) м/з: 431,2 (M+H⁺).



Пример 108: Раствор пропионамида (0,047 г, 0,647 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,057 мл, 0,647 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Раствор охлаждали до КТ, добавляли к смеси вещества согласно примеру А15 (0,12 г, 0,431 ммоль) и пиридину (0,279 мл, 3,45 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Материал суспендировали в MeCN и твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида (58 мг, 36%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,07 (с., 1 H), 10,82 (с., 1 H), 9,10 (д., J=2,35 Гц, 1 H), 8,55 (д., J=5,66 Гц, 1 H), 8,30-8,26 (м., 2 H), 8,09 (д., J=9,03 Гц, 1 H), 7,76 (д.д., J=9,03, 2,93 Гц, 1 H), 7,64 (д., J=2,39 Гц, 1 H), 7,34 (д., J=8,16 Гц, 1 H), 6,89 (д.д., J=5,67, 2,39 Гц, 1 H), 2,50 (с., 3 H), 2,41 (кв., J=7,48 Гц, 2 H), 1,05 (т., J=7,48 Гц, 3 H); МС (ЭСИ) м/з: 378,2 (M+H⁺).

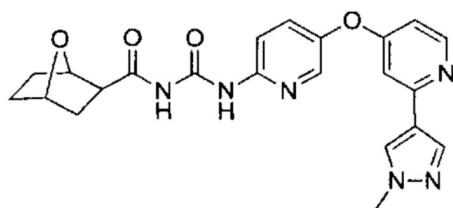


Пример 109: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,041 г, 0,401 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,035 мл, 0,401 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Раствор охлаждали до КТ, добавляли к смеси вещества согласно примеру А24 (0,10 г, 0,267 ммоль) и пиридина (0,173 мл, 2,136 ммоль) в диоксане (4 мл), обрабатывали ДИЭА (0,2 мл, 1,145 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×), и объединенные органические слои промывали 1М NaOH , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN , собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пivalаамида (57 мг, 43%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,16 (с., 1 Н), 10,41 (с., 1 Н), 8,50 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 7,96-7,90 (м., 3 Н), 7,66 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,40 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,32 (д., $J=8,2$ Гц, 2 Н), 6,77 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц, 1 Н), 2,89 (ш. д., $J=10,8$ Гц, 2 Н), 2,53-2,43 (м., 1 Н), 2,27 (с., 3 Н), 2,22 (с., 3 Н), 2,02 (ш. с, 2 Н), 1,77-1,61 (м., 4 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 502,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

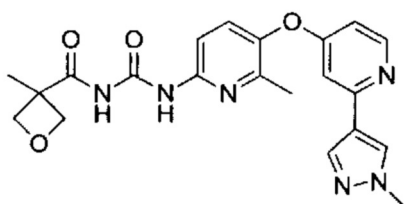


Пример 110: Смесь вещества согласно примеру А23 (0,12 г, 0,396 ммоль), примеру В16 (0,119 г, 0,593 ммоль) и 1-метилпирролидина (0,034 г, 0,396 ммоль) в ТГФ (4 мл) нагревали при 55°C в течение 6 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$), затем повторно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Объединенные фракции нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением N-((5-((6'-циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида (98 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,78 (ш. с, 1 Н), 10,15 (ш. с, 1 Н), 9,41 (д.д., $J=2,2, 0,8$ Гц, 1 Н), 8,66 (д.д., $J=8,2, 2,2$ Гц, 1 Н), 8,61 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,14 (д.д., $J=8,2, 0,8$ Гц, 1 Н), 7,88 (ш. с, 1 Н), 7,81 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 7,68 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 6,91 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1

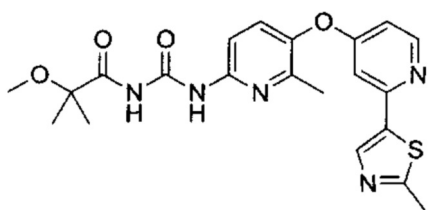
H), 3,20 (с., 3 H), 2,29 (с., 3 H), 1,35 (с., 6 H); МС(ЭСИ) m/z : 447,2 ($M+H^+$).



Пример 111: Раствор вещества согласно примеру В22 (0,300 г, 2,110 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,260 г, 2,048 ммоль), затем каталитическим ДМФ и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь обрабатывали цианатом серебра (0,500 г, 3,34 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали веществом согласно примеру А2 (0,267 г, 1,000 ммоль) и пиридином (0,024 г, 0,300 ммоль), и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ТГФ) с получением N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (155 мг, 35%) в виде белесого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6): δ 10,97 (с., 1 H), 10,88 (с., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,26-8,25 (м., 2 H), 8,09 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,97 (с., 1 H), 7,73 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,23 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,71 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 4,65 (д., $J=4,6$ Гц, 1 H), 4,58 (м., 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,80 (м., 1 H), 2,03-1,99 (м., 1 H), 1,64-1,49 (м., 4 H), 1,48-1,42 (м., 1 H); МС(ЭСИ) m/z : 435,2 ($M+H^+$).



Пример 112: Раствор 3-метилоксетанкарбоновой кислоты (0,400 г, 3,44 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,400 г, 3,15 ммоль), затем каталитическим ДМФ и перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь обрабатывали цианатом серебра (0,600 г, 4,00 ммоль), перемешивали при КТ в течение 10 минут, обрабатывали веществом согласно примеру А6 (0,200 г, 0,711 ммоль) и пиридину (0,056 г, 0,711 ммоль), и перемешивали при КТ. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле с получением 3-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)оксетан-3-карбоксамида (53 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета. МС(ЭСИ) m/z : 423,2 ($M+H^+$).

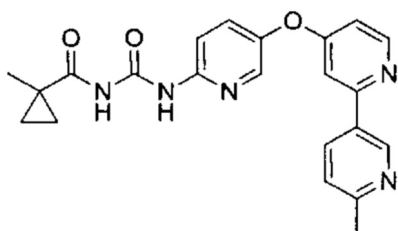


Пример 113: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,135 г, 0,670 ммоль) и вещества согласно примеру А20 (0,1 г, 0,335 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали 1-

метилпирролидином (0,070 мл, 0,670 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4х).

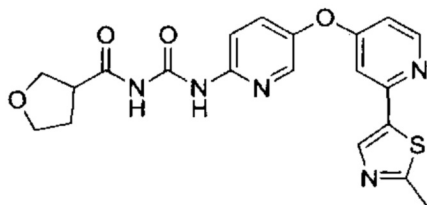
Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали

хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex). Материал обрабатывали MeCN , ультразвуком в течение 10 минут, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (127 мг, 86%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,78 (с., 1 H), 10,15 (с., 1 H), 8,39 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 7,87 (м., 1 H), 7,66 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,56 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,72 (д.д., $J=5,8, 2,4$ Гц, 1 H), 3,20 (с., 3 H), 2,65 (с., 3 H), 2,28 (с., 3 H), 1,35 (с., 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 442,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



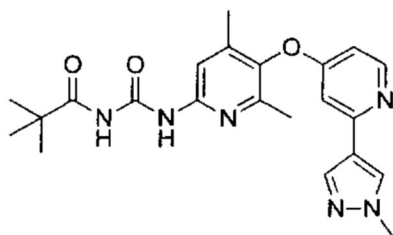
Пример 114: Раствор вещества согласно примеру В20 (0,158 г, 0,862 ммоль) и вещества согласно примеру А15 (0,12 г, 0,431 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,090 мл, 0,862 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4х).

Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex). Материал обрабатывали MeCN , ультразвуком, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 1-метил-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамид (83 мг, 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,25 (ш. с., 1 H), 10,13 (ш. с., 1 H), 9,10 (д., $J=2,3$ Гц, 1 H), 8,55 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,29-8,27 (м., 2 H), 8,10-8,06 (м., 1 H), 7,77 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,64 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,34 (д., $J=8,2$ Гц, 1 H), 6,89 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 2,50 (с., 3 H), 1,36 (с., 3 H), 1,22-1,20 (м., 2 H), 0,77-0,75 (м., 2 H); МС(ЭСИ) m/z : 404,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

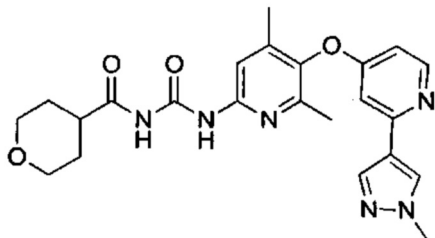


Пример 115: Раствор тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,123 г, 1,055 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,092 мл, 1,055 ммоль) и каталитическим ДМФ (1 капля), перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали ДХМ (5 мл) и цианатом серебра (0,158 г, 1,055 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру А13 (0,15 г, 0,528 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердое вещество извлекали фильтрацией, промывали ДХМ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и

очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал повторно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК); объединенные фракции нейтрализовали NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида (25 мг, 11%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,00 (ш. с., 2 H), 8,41 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,33 (с., 1 H), 8,29 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,10 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,76 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,61 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,83 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 3,87 (т., J=8,3 Гц, 1 H), 3,79-3,74 (м., 2 H), 3,70-3,64 (м., 1 H), 3,24 (м., 1 H), 2,66 (с., 3 H), 2,10-2,05 (м., 2 H); МС(ЭСИ) m/z: 426,1 (M+H⁺).

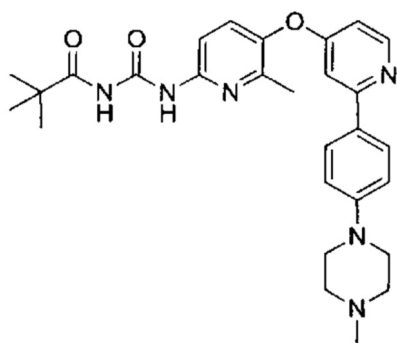


Пример 116: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (51 мг, 0,508 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (64 мг, 0,508 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору диизопропилэтиламина (188 мг, 1,456 ммоль) и вещества согласно примеру A25 (100 мг, 0,339 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали EtOAc, последовательно промывали насыщ. NaHCO₃, 1N NaOH и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN, ультразвуком, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1 H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (91 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,11 (с., 1 H), 10,39 (ш. с., 1 H), 8,33 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,83 (с., 1 H), 7,12 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,52 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 2,18 (с., 3 H), 2,11 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) m/z: 423,2 (M+H⁺).



Пример 117: Смесь вещества согласно примеру B5 (66 мг, 0,508 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (64 мг, 0,508 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к раствору ДИЭА (188 мг, 1,456 ммоль) и вещества согласно примеру A25 (100 мг, 0,339 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь разбавляли EtOAc, последовательно промывали насыщ. NaHCO₃, 1N NaOH и солевым раствором,

высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью
 обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Чистые
 фракции частично выпаривали под пониженным давлением и водный остаток
 5 нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные
 органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и
 концентрировали до сухого состояния с получением N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-
 пиазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-
 карбоксамида (29 мг, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц,
 10 DMSO-d_6): δ 10,95 (с., 1 Н), 10,86 (с., 1 Н), 8,33 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,95 (с.,
 1 Н), 7,84 (с., 1 Н), 7,11 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,51 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 Н), 3,90-3,85 м., 2 Н),
 3,84 (с., 3 Н), 3,30-3,27 (м., 2 Н), 2,73-2,65 (м., 1 Н), 2,18 (с., 3 Н), 2,10 (с., 3 Н), 1,74-1,68
 (м., 2 Н), 1,65-1,55 (м., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 451,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

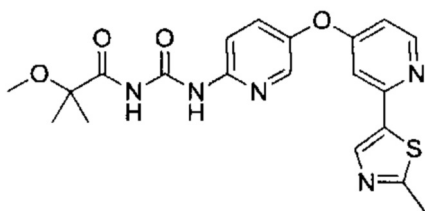


Пример 118: Смесь вещества согласно примеру А4 (0,676 г, 2,55 ммоль), 1-метил-4-
 (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазина (1 г, 3,31 ммоль),
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,147 г, 0,127 ммоль) и K_2CO_3 (1,055 г, 7,64 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде
 (2 мл) барботировали Ar , нагревали при 90°C в течение ночи, затем охлаждали до КТ.
 Смесь обрабатывали соевым раствором, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные
 30 органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и
 очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 1-метил-4-(4-(4-(
 (2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)фенил)пиперазина (333 мг, 32%). ^1H
 ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,55 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,22 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,95 (д., $J=$
 8,8 Гц, 2 Н), 7,81 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,58 (д., $J=2,3$ Гц, 1 Н), 6,98 (д., $J=8,8$ Гц, 2 Н), 6,94
 35 (д.д., $J=5,6, 2,3$ Гц, 1 Н), 3,21 (м., 4 Н), 2,52 (с., 3 Н), 2,43 (м., 4 Н), 2,21 (с., 3 Н); МС(ЭСИ)
 m/z : 406,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

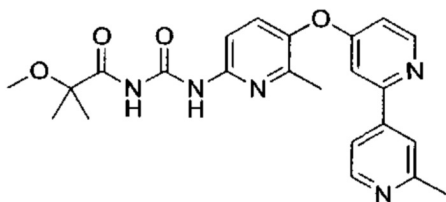
[0366] Раствор 1-метил-4-(4-(4-((2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)
 фенил)пиперазина (0,333 г, 0,821 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50%)
 40 влажности, 0,089 г, 0,082 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение ночи. Твердые вещества
 извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали MeOH и концентрировали
 фильтрат до сухого состояния с получением 6-метил-5-((2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)
 фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (247 мг, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6):
 45 δ 8,38 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 7,85 (д., $J=8,8$ Гц, 2 Н), 7,21-7,20 (м., 2 Н), 6,98 (д., $J=8,8$ Гц, 2 Н),
 6,57 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,35 (д., $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,94 (с., 2 Н), 3,20 (т., $J=4,7$ Гц, 4 Н),
 2,45 (с., 4 Н), 2,22 (с., 3 Н), 2,07 (с., 3 Н); МС(ЭСИ) m/z : 376,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0367] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,040 г, 0,400 ммоль) в ДХЭ (2 мл)

обработывали оксалилхлоридом (0,035 мл, 0,400 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Раствор охлаждали до КТ, добавляли к смеси 6-метил-5-((2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амина (0,10 г, 0,266 ммоль) и ДИЭА (0,2 мл, 1,145 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои промывали 1Н NaOH , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN , и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (75 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,16 (ш. с, 1 Н), 10,40 (ш. с, 1 Н), 8,43 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 7,94-7,87 (м., 3 Н), 7,65 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,33 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,97 (д., $J=8,8$ Гц, 2 Н), 6,65 (д.д., $J=5,6, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,21 (т., $J=4,6$ Гц, 4 Н), 2,44 (ш. с., 4 Н), 2,27 (с., 3 Н), 2,21 (с., 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) m/z : 03,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).



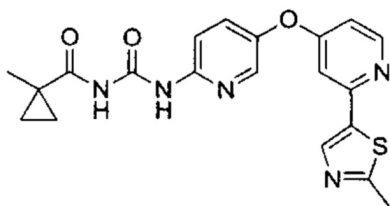
Пример 119: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,142 г, 0,703 ммоль) и вещества согласно примеру А13 (0,1 г, 0,352 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,073 мл, 0,703 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{ДХМ}$) с получением 2-метокси-2-метил-N-((5-(2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (104 мг, 69%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,82 (ш. с., 1 Н), 10,23 (ш. с., 1 Н), 8,41 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,32 (с., 1 Н), 8,28 (д., $J=3,0$ Гц, 1 Н), 8,03 (ш. с., 1 Н), 7,76 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 Н), 7,60 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,82 (д.д., $J=5,8, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,20 (с., 3 Н), 2,65 (с., 3 Н), 1,35 (с., 6 Н); МС(ЭСИ) m/z : 428,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



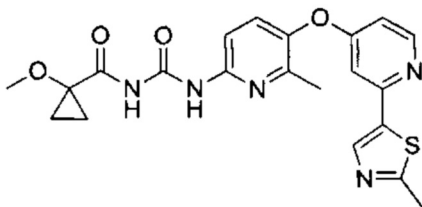
Пример 120: Суспензию согласно примеру А11 (0,1 г, 0,342 ммоль) и вещества согласно примеру В16 (0,25 г, 1,242 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали пиридин (0,15 мл, 1,855 ммоль) и нагревали при 45°C в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал обрабатывали Et_2O , твердое вещество извлекали

фильтрацией, фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК).

Объединенные фракции нейтрализовали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, концентрировали до сухого состояния и дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (40 мг, 26%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,78 (с., 1 H), 10,15 (с., 1 H), 8,57 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,52 (д., J=5,3 Гц, 1 H), 7,94-7,82 (м., 2 H), 7,80 (д., J=5,4 Гц, 1 H), 7,70-7,64 (м., 2 H), 6,88 (д.д., J=5,6, 2,4 Гц, 1 H), 3,20 (с., 3 H), 2,53 (с., 3 H), 2,29 (с., 3 H), 1,35 (с., 6 H); МС(ЭСИ) m/z: 436,2 (M+H⁺).



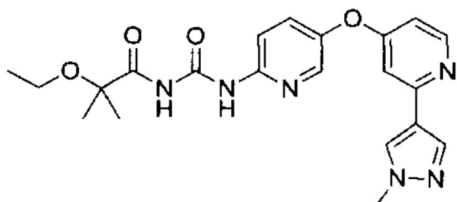
Пример 121: Смесь вещества согласно примеру A13 (150 мг, 0,528 ммоль), 1-метилпирролидина (135 мг, 1,583 ммоль) и вещества согласно примеру B20 (213 мг, 1,161 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение 20 часов, затем охлаждали до КТ. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Фракции частично концентрировали под пониженным давлением, водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 1-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (123 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,30 (с., 1 H), 10,14 (ш. с., 1 H), 8,40 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 8,26 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,09-8,04 (м., 1 H), 7,74 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,81 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 2,65 (с., 3 H), 1,34 (с., 3 H), 1,20-1,18 (м., 2 H), 0,73-0,72 (м., 2 H); МС(ЭСИ) m/z: 410,1 (M+H⁺).



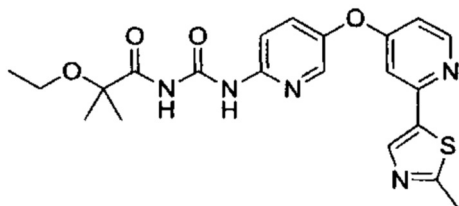
Пример 122: Суспензию согласно примеру B18 (0,107 г, 0,537 ммоль) и вещества согласно примеру A20 (0,080 г, 0,268 ммоль) в диоксане (1,5 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,023 г, 0,268 ммоль), нагревали при 80°C в течение ночи, обрабатывали дополнительным веществом согласно примеру B18 (0,050 г, 0,251 ммоль) и 1-метилпирролидином (0,02 мл) и повторно нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (4×), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, концентрировали до сухого

состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Полученное масло обрабатывали MeOH и твердое вещество собирали фильтрацией с получением 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

циклопропанкарбоксамид (33 мг, 26%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 11,01 (с., 1 H), 9,38 (с., 1 H), 8,41 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,19 (с., 1 H), 8,05-8,01 м., 1 H), 7,62 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,44 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,76 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,47 (с., 3 H), 2,67 (с., 3 H), 2,32 (с., 3 H), 1,34-1,33 м., 2 H), 1,25-1,24 м., 2 H); МС (ЭСИ) m/z : 440,2 ($M+H^+$).



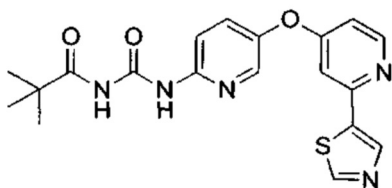
Пример 123: Раствор вещества согласно примеру В21 (0,35 г, 1,626 ммоль) и вещества согласно примеру А2 (0,15 г, 0,561 ммоль) в диоксане (2,8 мл) обрабатывали 1-метилпирролидин (0,15 мл, 1,427 ммоль), нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем охлаждали до КТ. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал повторно очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc) с получением 2-этоксипропан-2-ил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (77 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,84 (ш. с., 1 H), 10,11 (ш. м., 1 H), 8,37 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 2 H), 8,02 (ш. м., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,75 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,22 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,70 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,40 (кв., $J=7,0$ Гц, 2 H), 1,36 (с., 6 H), 1,16 (т., $J=7,0$ Гц, 3 H); МС(ЭСИ) m/z : 425,2 ($M+H^+$).



Пример 124: Раствор вещества согласно примеру В21 (0,35 г, 1,626 ммоль) и вещества согласно примеру А13 (0,15 г, 0,528 ммоль) в диоксане (2,6 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,15 мл, 1,427 ммоль), нагревали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до КТ. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (4х), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал повторно очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 2-этоксипропан-2-ил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (122 мг, 51%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,85 (с., 1 H), 10,12 (оч. ш. с., 1 H), 8,41 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 8,27 (д., $J=2,8$ Гц, 1 H), 8,03 (ш. м., 1 H), 7,77 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,60 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,03 (ш. м.,

1 Н), 6,82 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 Н), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2 Н), 2,65 (с., 3 Н), 1,36 (с., 6 Н), 1,16 (т., J=7,0 Гц, 3 Н); МС(ЭСИ) м/з: 442,2 (М+Н⁺).

5



10

15

20

Пример 125: Раствор вещества согласно примеру А1 (0,3 г, 1,192 ммоль) в толуоле (10 мл) барботировали Ag, обрабатывали 5-(трибутилстаннил)тиазолом (0,446 г, 1,192 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,138 г, 0,119 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc и 10% водн. раствором KF (30 мл), и перемешивали в течение 1 часа. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, и разделяли слои фильтрата. Водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (1×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазола (180 мг, 50%) в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,16 (с., 1 Н), 8,64-8,63 (м., 2 Н), 8,57 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,43 (д., J=8,9 Гц, 1 Н), 8,04 (д.д., J=8,9, 2,8 Гц, 1 Н), 7,89 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 7,15 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н); МС(ЭСИ) м/з: 301,1 (М+Н⁺).

25

[0368] Раствор 5-(4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазола (0,18 г, 0,599 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (3 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% влажности, 0,064 г, 0,060 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение 16 часов. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали EtOAc и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин(150 мг, 74%). МС(ЭСИ) м/з: 271,1 (М+Н⁺).

30

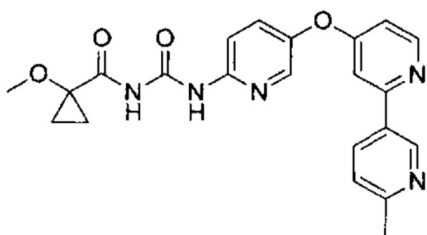
35

[0369] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,090 г, 0,888 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,078 мл, 0,888 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором 5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин(0,12 г, 0,444 ммоль) и ТЭА (0,186 мл, 1,332 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали ДХМ (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением N-((5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

40

пиваламида (67 мг, 38%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,23 (с., 1 Н), 10,44 (с., 1 Н), 9,13 (с., 1 Н), 8,61 (с., 1 Н), 8,44 (д., J=5,8 Гц, 1 Н), 8,29 (д., J=2,9 Гц, 1 Н), 8,10 (д., J=9,0 Гц, 1 Н), 7,77 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,70 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,86 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС(ЭСИ) м/з: 398,1 (М+Н⁺).

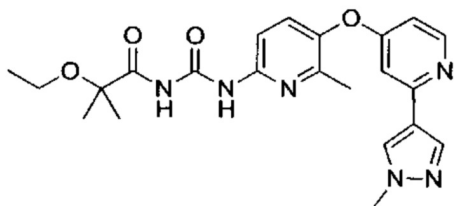
45



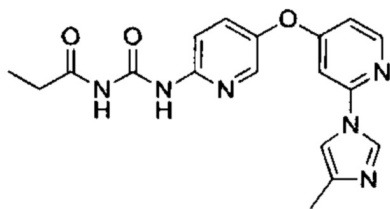
5

Пример 126: Смесь вещества согласно примеру A15 (80 мг, 0,287 ммоль) и 1-метилпирролидина (73 мг, 0,862 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали раствором
 10 согласно примеру B18 в диоксане (100 мг/мл, 126 мг, 0,632 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительное вещество согласно примеру B18 (200 мг) и смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SCM, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/
 15 EtOAc) с получением 1-метокси-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (33 мг, 26%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ: δ 10,87 (ш. м., 1 H), 10,44 (оч. ш. м., 1 H), 9,10 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 8,55 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,30-8,26 (м., 2 H), 8,14-7,95 (ш. м., 1 H), 7,78 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,64 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,34 (д., J=8,2 Гц, 1 H), 6,90 (д.д., J=5,7,
 20 2,4 Гц, 1 H), 3,32 (с., 3 H), 2,50 (с., 3 H), 1,23 (с., 4 H); МС(ЭСИ) м/з: 420,2 (M+H⁺).

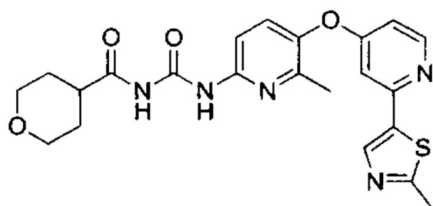
25



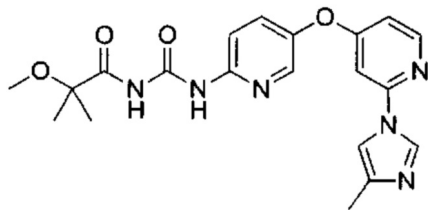
Пример 127: Раствор вещества согласно примеру B21 (0,35 г, 1,626 ммоль) и вещества
 30 согласно примеру A6 (0,15 г, 0,533 ммоль) в диоксане (2,7 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,15 мл, 1,427 ммоль), нагревали при 80°C в течение 3 часов, затем охлаждали до КТ. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (4х), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал повторно
 35 очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc), затем хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1%) ТФК). Чистые фракции частично концентрировали под пониженным давлением и водный остаток нейтрализовали насыщ. NaHCO₃. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией
 40 и высушивали с получением 2-этокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (114 мг, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,95 (с., 1 H), 10,07 (с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 8,15-7,75 (м., 2 H), 7,60 (д., J=8,6 Гц, 1 H), 7,15 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,60 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2 H),
 45 2,26 (с., 3 H), 1,34 (с., 6 H), 1,13 (т., J=6,9 Гц, 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 439,2 (M+H⁺).



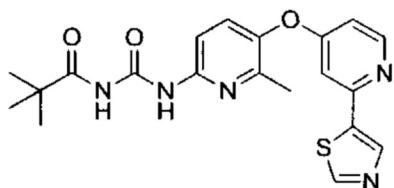
Пример 128: Суспензию пропионамида (0,029 г, 0,393 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,034 мл, 0,393 ммоль), перемешивали при КТ, затем нагревали при 80°C в течение 2,5 часов. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору согласно примеру А21 (0,070 г, 0,262 ммоль) и пиридину (0,042 мл, 0,524 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали EtOAc и твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида (36 мг, 36%) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,09 (с., 1 H), 10,84 (с., 1 H), 8,40 (д., J=1,4 Гц, 1 H), 8,34 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,30 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,10 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,77 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,65 (м., 1 H), 7,40 (д., J=2,2 Гц, 1 H), 6,85 (д.д., J=5,8, 2,2 Гц, 1 H), 2,42 (кв., J=7,5 Гц, 2 H), 2,14 (д., J=1,0 Гц, 3 H), 1,06 (т., J=7,5 Гц, 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 367,2 (M+H⁺).



Пример 129: К суспензии согласно примеру В5 (0,032 г, 0,249 ммоль) в ДХЭ (2,1 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,022 мл, 0,249 ммоль), перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором пиридина (0,101 мл, 1,247 ммоль) и вещества согласно примеру А20 (0,062 г, 0,208 ммоль) в ТГФ (2,1 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (5×) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN, полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (17 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,01 (с., 1 H); 10,87 (с., 1 H), 8,39 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 7,91 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,64 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,55 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,71 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 3,88 м., 2 H), 3,36-3,28 м., 2 H), 2,73-2,67 (м., 1 H), 2,65 (с., 3 H), 2,26 (с., 3 H), 1,68-1,66 (м., 4 H); МС(ЭСИ) м/з: 454,2 (M+H⁺).



Пример 130: Смесь вещества согласно примеру В16 (2,258 г, 11,22 ммоль), примеру А21 (2,0 г, 7,48 ммоль) и 1-метилпирролидина (0,255 г, 2,99 ммоль) в ТГФ (40 мл) нагревали при 60°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ и разделяли EtOAc (100 мл) и насыщ. водным раствором NaHCO₃. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, выпаривали до сухого состояния, и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Очищенный остаток обрабатывали 30% EtOAc-гексанами (15 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение нескольких минут. Суспензированные твердые вещества собирали фильтрацией и высушивали в вакууме с получением 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (1,65 г, 54%) в виде порошка белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,83 (с., 1 H), 10,26 (с., 1 H), 8,40 (д., J=1,4 Гц, 1 H), 8,34 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,30 (д., J=3,0 Гц, 1 H), 8,04 (ш. с., 1 H), 7,79 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,65 (т., J=1,3 Гц, 1 H), 7,39 (д., J=2,2 Гц, 1 H), 6,85 (д.д., J=5,8, 2,2 Гц, 1 H), 3,21 (с., 3 H), 2,14 (д., J=1,0 Гц, 3 H), 1,36 (с., 6 H); МС(ЭСИ) м/з: 411,2 (M+H⁺).

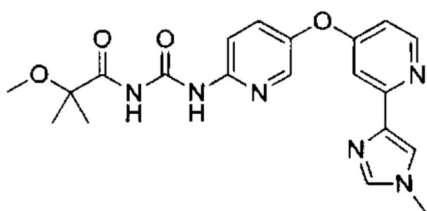


Пример 131: Раствор вещества согласно примеру А4 (0,35 г, 1,318 ммоль) в толуоле (8 мл) барботировали Ag, обрабатывали 5-(трибутилстаннил)тиазолом (0,493 г, 1,318 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,152 г, 0,132 ммоль), нагревали при 110°C в течение 16 часов, затем охлаждали до КТ. Смесь обрабатывали EtOAc и 10% водн. раствором KF, перемешивали в течение 1 ч и твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю. Слои фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (1×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 5-(4-((2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазола (270 мг, 65%) в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,14 (с., 1 H), 8,62 (с., 1 H), 8,53 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,24 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 7,90 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 7,81 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,06 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 2,51 (с., 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 315,1 (M+H⁺).

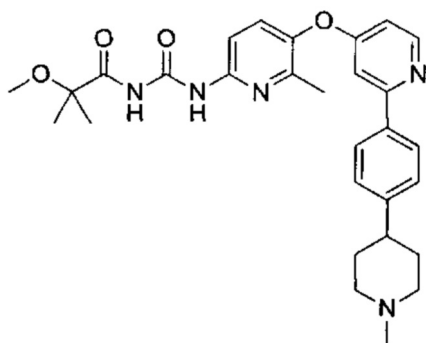
[0370] Раствор 5-(4-((2-метил-6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)тиазола (0,34 г, 1,082 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) обрабатывали NH₄Cl (2,314 г, 43,3 ммоль), затем порошок цинка (1,061 г, 16,23 ммоль), и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, тщательно промывали MeOH и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Остаток

обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в 30% EtOAc/Hex, обрабатывали ультразвуком, собирали твердое вещество фильтрацией и высушивали с получением 6-метил-5-((2-
 5 (тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амина (220 мг, 72%) в виде белесого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,12 (с., 1 H), 8,58 (с., 1 H), 8,37 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 7,59 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,20 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 6,61 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 6,35 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 5,97 (с., 2 H), 2,08 (с., 3 H); МС(ЭСИ) м/з: 285,1 (M+H⁺).

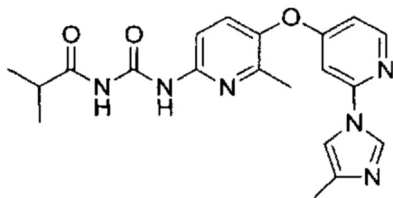
10 [0371] Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,071 г, 0,703 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,062 мл, 0,703 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором 6-метил-5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-
 15 амина (0,1 г, 0,352 ммоль) и ТЭА (0,146 мл, 1,055 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали ДХМ (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением N-((6-метил-5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 20 2-ил)карбамоил)пиваламида (122 мг, 84%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,17 (с., 1 H), 10,45 (ш. с., 1 H), 9,13 (с., 1 H), 8,61 (с., 1 H), 8,42 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 7,92 (с., 1 H), 7,66-7,65 (м., 2 H), 6,75 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 2,27 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС(ЭСИ) м/з: 412,2 (M+H⁺).



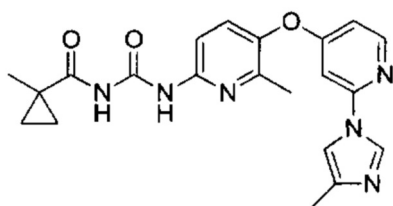
30 Пример 132: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,151 г, 0,748 ммоль) и вещества согласно примеру А22 (0,1 г, 0,374 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,078 мл, 0,748 ммоль), нагревали при 80°C в течение ночи затем охлаждали до КТ. Смесь обрабатывали 1Н NaOH, экстрагировали EtOAc (4×), и
 35 объединенные органические слои промывали 1Н NaOH, затем солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-метокси-2-метил-N-((5-(2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида
 40 (72 мг, 47%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,80 (ш. с., 1 H), 9,98 (ш. с., 1 H), 8,37 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,02 (м., 1 H), 7,77 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,68 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 7,24 (д., J=2,6 Гц, 1 H), 6,81 (д.д., J=5,6, 2,6 Гц, 1 H), 3,67 (с., 3 H), 3,21 (с., 3 H), 1,36 (с., 6 H); МС
 45 (ЭСИ) м/з: 411,2 (M+H⁺).



Пример 133: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,129 г, 0,641 ммоль) и вещества согласно примеру А24 (0,12 г, 0,320 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,067 мл, 0,641 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительное вещество согласно примеру В16 (0,04 г), смесь нагревали в течение 4 часов, затем охлаждали до КТ, обрабатывали 1Н NaОН и экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические слои промывали 1Н NaОН, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (99 мг, 60%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,77 (с., 1 Н), 10,13 (с., 1 Н), 8,50 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 7,94 (д., J=8,2 Гц, 2 Н), 7,86 (ш. м., 1 Н), 7,67 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,41 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 7,32 (д., J=8,2 Гц, 2 Н), 6,77 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,20 (с., 3 Н), 2,86 (м., 2 Н), 2,53-2,43 (м., 1 Н), 2,28 (с., 3 Н), 2,18 (с., 3 Н), 1,99-1,92 (м., 2 Н), 1,77-1,60 (м., 4 Н), 1,35 (с., 6 Н); МС(ЭСИ) м/з: 18,3 (M+H⁺).

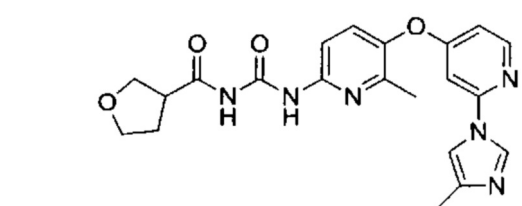


Пример 134: Раствор изобутирилхлорида (0,150 г, 1,408 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали цианатом серебра (0,300 г, 2,002 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали веществом согласно примеру А26 (0,150 г, 0,533 ммоль) и каталитический пиридин и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1 Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида (126 мг, 59%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,06 (с., 1 Н), 10,84 (с., 1 Н), 8,39 (д., J=1,3 Гц, 1 Н), 8,32 (д., J=5,8 Гц, 1 Н), 7,92 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,66-7,63 (м., 2 Н), 7,33 (д., J=2,2 Гц, 1 Н), 6,60 (д.д., J=5,8, 2,2 Гц, 1 Н), 2,67 м., 1 Н), 2,26 (с., 3 Н), 2,13 (д., J=1,0 Гц, 3 Н), 1,09 (д., J=6,8 Гц, 6 Н); МС(ЭСИ) м/з: 395,2 (M+H⁺).



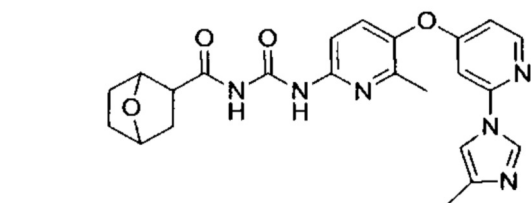
Пример 135: Раствор 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (0,150 г, 1,498 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,170 г, 1,339 ммоль), затем каталитическим ДМФ и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали цианатом серебра (0,300 г, 2,002 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа,

обрабатывали веществом согласно примеру А26 (0,150 г, 0,533 ммоль) и перемешивали при КТ в течение дополнительного 1 ч. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)



циклопропанкарбоксоамида (32 мг, 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,20 (ш. с., 1 Н), 10,07 (ш. с., 1 Н), 8,38 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,31 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 7,89 (ш. м, 1 Н), 7,68-7,64 (м., 2 Н), 7,33 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 6,76 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 Н), 2,26 (с., 3 Н), 2,13 (д., $J=1,0$ Гц, 3 Н), 1,36 (с., 3 Н), 1,23-1,20 м., 2 Н), 0,78-0,76 м., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 407,2

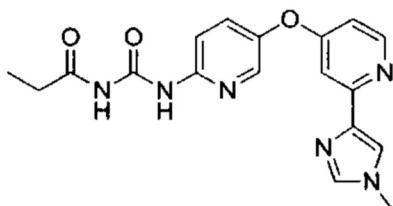
($M+H^+$).
Пример 136: Раствор тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 1,292 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,250 г, 1,970 ммоль), затем каталитическим ДМФ, перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,300 г, 2,002 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали веществом согласно примеру А26 (0,150 г, 0,533 ммоль) и каталитический пиридин и перемешивали при КТ в течение дополнительного 1 ч. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)



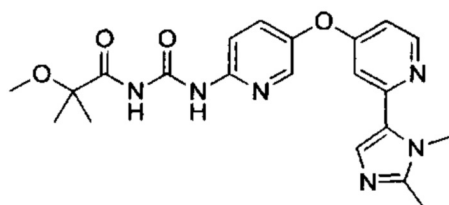
тетрагидрофуран-3-карбоксоамида (75 мг, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,96 (с., 1 Н), 10,94 (с., 1 Н), 8,39 (д., $J=1,3$ Гц, 1 Н), 8,31 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 7,91 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,67-7,63 (м., 2 Н), 7,33 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 6,75 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 Н), 3,88 (т., $J=8,3$ Гц, 1 Н), 3,79-3,73 (м., 2 Н), 3,70-3,65 (м., 1 Н), 3,23 (м., 1 Н), 2,26 (с., 3 Н), 2,13 (д., $J=1,0$ Гц, 3 Н), 2,10-2,04 (м., 2 Н); МС(ЭСИ) m/z : 423,2 ($M+H^+$).

Пример 137: Раствор вещества согласно примеру В22 (0,150 г, 1,055 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,200 г, 1,576 ммоль), затем каталитическим ДМФ, перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,300 г, 2,002 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали веществом

согласно примеру A26 (0,150 г, 0,533 ммоль) и каталитическим пиридином, и перемешивали при КТ в течение дополнительного 1 ч. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением экзо- N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (74 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,92 (с., 1 H), 10,87 (с., 1 H), 8,39 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 8,31 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 7,92 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,67-7,63 (м., 2 H), 7,33 (д., J=2,2 Гц, 1 H), 6,75 (д.д., J=5,8, 2,2 Гц, 1 H), 4,64 (д., J=4,6 Гц, 1 H), 4,58 (т., J=4,7 Гц, 1 H), 2,80 (д.д., J=8,8, 5,0 Гц, 1 H), 2,26 (с., 3 H), 2,13 (д., J=1,0 Гц, 3 H), 2,06 м., 1 H), 1,64-1,43 (м., 5 H); МС(ЭСИ) м/з: 449,2 (M+H⁺).



Пример 138: Раствор пропионамида (0,047 г, 0,645 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,056 мл, 0,645 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли к смеси вещества согласно примеру A22 (0,115 г, 0,430 ммоль) и пиридина (0,278 мл, 3,44 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали 1N NaOH, экстрагировали EtOAc (4х) и ДХМ (2х), и объединенные органические слои промывали 1N NaOH, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Материал обрабатывали MeCN и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((5-((2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида (90 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,07 (с., 1 H), 10,83 (с., 1 H), 8,37 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,10 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,76 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,68 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 7,60 (м., 1 H), 7,24 (д., J=2,6 Гц, 1 H), 6,81 (д.д., J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 3,67 (с., 3 H), 2,41 (кв., J=7,5 Гц, 2 H), 1,05 (т., J=7,5 Гц, 3 H); МС (ЭСИ) м/з: 367,2 (M+H⁺).

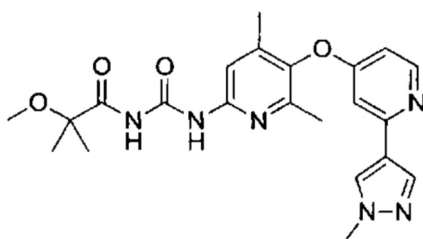


Пример 139: Смесь 1,2-диметил-5-(трибутилстаннил)имидазола (0,25 г, 0,649 ммоль), Пример A1 (0,163 г, 0,649 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,038 г, 0,032 ммоль) в толуоле (6,5 мл) барботировали Ag и нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc и 10% водного KF и перемешивали в течение 1 часа. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, фильтрат экстрагировали EtOAc (3х), и объединенные органические слои промывали 10% водным KF, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением 2-(1,2-диметил-

1H-имидазол-5-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (80 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,58-8,57 (м., 2 H), 8,40 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 7,98 (д.д., J=8,9, 2,8 Гц, 1 H), 7,47 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,37 (с., 1 H), 7,04 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,86 (с., 3 H), 2,34 (с., 3 H); МС (ЭСИ) м/з: 312,1 (M+H⁺).

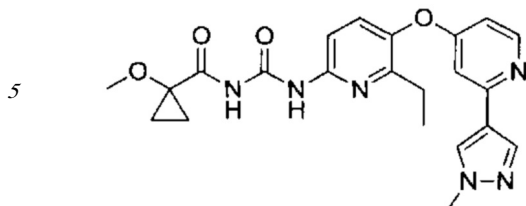
[0372] Раствор 2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-4-((6-нитропиридин-3-ил)окси)пиридина (0,08 г, 0,257 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50% воды по массе, 2,73 мг, 0,001 ммоль) и гидрировали (1 атм.) в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией через диатомовую землю, промывали теплым MeOH и концентрировали фильтрат до сухого состояния с получением 5-((2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (50 мг, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,41 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 7,81 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 7,29 (д.д., J=8,9, 3,0 Гц, 1 H), 7,23 (с., 1 H), 7,13 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,66 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H), 6,51 (д., J=8,9 Гц, 1 H), 6,02 (с., 2 H), 3,80 (с., 3 H), 2,32 (с., 3 H); МС (ЭСИ) м/з: 282,1 (M+H⁺).

[0373] Раствор вещества согласно примеру В16 (0,072 г, 0,355 ммоль) и 5-((2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-амин (0,05 г, 0,178 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали 1-метилпирролидином (0,037 мл, 0,355 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительное вещество согласно примеру В16 (0,040 г). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((5-((2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид (28 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,81 (ш. с., 1 H), 10,20 (ш. с., 1 H), 8,46 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,27 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,02 (ш. с., 1 H), 7,76 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,29 (с., 1 H), 7,24 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,77 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H), 3,82 (с., 3 H), 3,21 (с., 3 H), 2,33 (с., 3 H), 1,35 (с., 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 425,2 (M+H⁺).

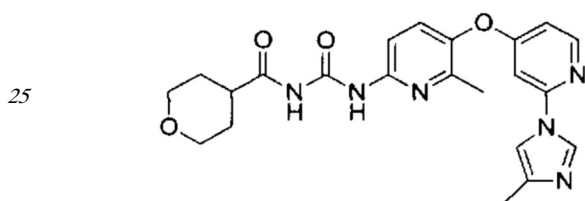


Пример 140: Смесь вещества согласно примеру А25 (100 мг, 0,339 ммоль), N-метилпирролидина (29 мг, 0,339 ммоль) и вещества согласно примеру В16 (0,150 г, 0,745 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамид (82 мг, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,70 (ш. с., 1 H), 10,06 (ш. с., 1 H), 8,34 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,88-7,72 (ш. м, 1 H), 7,13 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,53 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,20 (с., 3 H), 2,21 (с., 3 H), 2,10 (с., 3 H), 1,35 (с., 6 H);

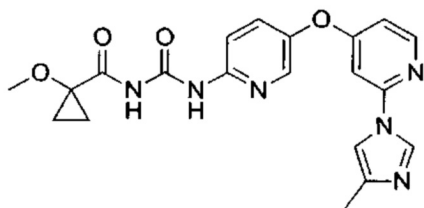
МС (ЭСИ) m/z : 439,2 ($M+H^+$).



Пример 141: Смесь вещества согласно примеру A17 (100 мг, 0,339 ммоль), N-метилпирролидин (29 мг, 0,339 ммоль) и вещества согласно примеру B18 (148 мг, 0,745 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-метоксициклопропанкарбоксамида (51 мг, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,88 (ш. с., 1 H), 10,39 (ш., 1 H), 8,35 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,94-7,84 (ш. м., 1 H), 7,63 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,18 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,61 (д.д., $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,30 (с., 3 H), 2,59 (кв., $J=7,5$ Гц, 2 H), 1,24 м., 4 H), 1,12 (т., $J=7,5$ Гц, 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 437,2 ($M+H^+$).



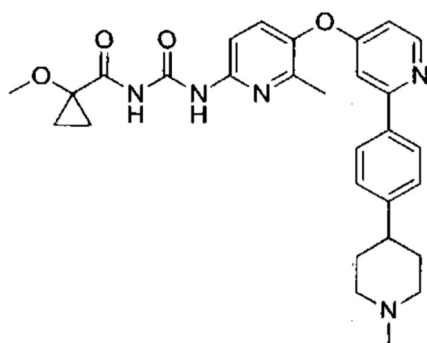
Пример 142: Раствор тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (0,150 г, 1,153 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,200 г, 1,576 ммоль), затем каталитическим ДМФ, перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали цианатом серебра (0,300 г, 2,002 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, обрабатывали продуктом Примера A26 (0,150 г, 0,533 ммоль) и каталитическим пиридином и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал обрабатывали MeCN и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида (84 мг, 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,02 (с., 1 H), 10,87 (с., 1 H), 8,66 (д., $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,37 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 7,92 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,84 (с., 1 H), 7,66 (д., $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,36 (д., $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,86 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 H), 3,88 (м., 2 H), 3,30 (м., 2 H), 2,69 (м., 1 H), 2,27 (с., 3 H), 2,21 (д., $J=1,0$ Гц, 3 H), 1,72 (м., 2 H), 1,61 (м., 2 H); МС (ЭСИ) m/z : 437,2 ($M+H^+$).



Пример 143: Смесь вещества согласно примеру В18 (0,174 г, 0,875 ммоль), Пример А21 (0,15 г, 0,438 ммоль) и 1-метилпирролидин (0,1 мл, 0,962 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ.

NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ). Материал дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил) карбамоил)циклопропанкарбоксамида (35 мг, 20%).

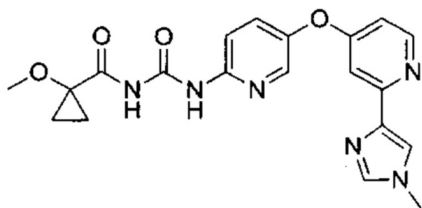
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,87 (ш. с., 1 H), 10,44 (ш. с., 1 H), 8,41 (с., 1 H), 8,34 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,30 (д., J=3,0 Гц, 1 H), 8,06 (ш. с., 1 H), 7,79 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,65 (с., 1 H), 7,40 (д., J=2,2 Гц, 1 H), 6,85 (д.д., J=5,8, 2,2 Гц, 1 H), 3,32 (с., 3 H), 2,14 (д., J=1,0 Гц, 3 H), 1,24 (ш. с., 4 H); МС (ЭСИ) м/з: 409,2 (M+H⁺).



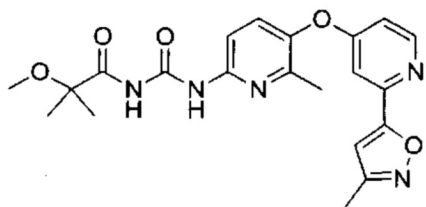
Пример 144: Смесь вещества согласно примеру В18 (0,106 г, 0,534 ммоль), примеру А24 (0,10 г, 0,267 ммоль) и 1-метилпирролидина (0,056 мл, 0,534 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали 1Н NaOH, экстрагировали EtOAc (3×), и объединенные органические слои промывали 1Н NaOH, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ/NH₄OH). Материал дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Чистые фракции частично концентрировали под пониженным давлением и полученный водный остаток обрабатывали 1Н NaOH, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (35 мг, 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,87 (ш. с., 1 H), 10,41 (ш. с., 1 H), 8,50

(д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,01-7,86 (м., 3 H), 7,67 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,41 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,32 (д., J=8,2 Гц, 2 H), 6,77 (д.д., J=5,6, 2,4 Гц, 1 H), 3,30 (с., 3 H), 2,89-2,83 (м., 2 H), 2,50-2,48 (м., 1 H), 2,28 (с., 3 H), 2,18 (с., 3 H), 2,01-1,91 (м., 2 H), 1,77-1,59 м., 4 H), 1,23 (ш. с., 4 H); МС (ЭСИ) м/з: 516,3 (M+H⁺).

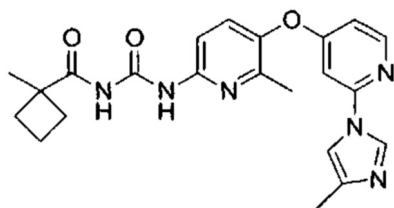


Пример 145: Смесь вещества согласно примеру В18 (0,149 г, 0,748 ммоль), Пример А22 (0,1 г, 0,374 ммоль) и 1-метилпирролидина (0,078 мл, 0,748 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали 1Н NaOH, экстрагировали EtOAc (3х), и объединенные органические слои промывали 1Н NaOH, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ/NH₄OH) с получением 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (95 мг, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,86 (ш. с., 1H), 10,01 (ш. с., 1H), 8,37 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,03 (ш. с., 1 H), 7,78 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,68 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 7,60 (с., 1 H), 7,24 (д., J=2,6 Гц, 1 H), 6,81 (д.д., J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 3,67 (с., 3 H), 3,32 (с., 3 H), 1,23 (ш. с., 4 H); МС (ЭСИ) м/з: 409,2 (M+H⁺).



Пример 146: Смесь вещества согласно примеру В16 (0,100 г, 0,496 ммоль), примеру А7 (0,07 г, 0,248 ммоль) и ДБУ (3,74 мкл, 0,025 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали при 65°C в течение 16 часов, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Чистые фракции объединяли и обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (58 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,79 (ш. с., 1 H), 10,15 (ш. с., 1 H), 8,56 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 7,88 (ш. с., 1 H), 7,70 (д., J=8,7 Гц, 1 H), 7,35 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 6,98-6,97 м., 2 H), 3,20 (с., 3 H), 2,28 (с., 3 H), 2,27 (с., 3 H), 1,35 (с., 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 426,2 (M+H⁺).

5



10

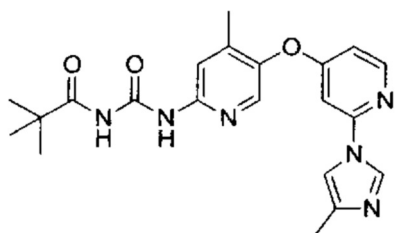
15

20

Пример 147: Раствор вещества согласно примеру В19 (0,600 г, 5,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,600 г, 4,73 ммоль), затем каталитическим ДМФ и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали цианатом серебра (1,200 г, 8,01 ммоль), перемешивали при КТ в течение 2 ч, обрабатывали веществом согласно примеру А26 (0,200 г, 0,711 ммоль) и каталитическим пиридином (1 капля), и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества извлекали фильтрацией, промывали ДХМ и ТГФ, концентрировали фильтрат до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/ДХМ) с получением 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

циклобутанкарбоксамида (64 мг, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,13 (с., 1 Н), 10,57 (с., 1 Н), 8,65 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,37 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 7,93 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,83 (с., 1 Н), 7,67 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,37 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 6,85 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 Н), 2,39 (м., 2 Н), 2,27 (с., 3 Н), 2,20 (ш. с, 3 Н), 1,88 (м., 3 Н), 1,69 (м., 1 Н), 1,43 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 421,2 ($M+H^+$).

25



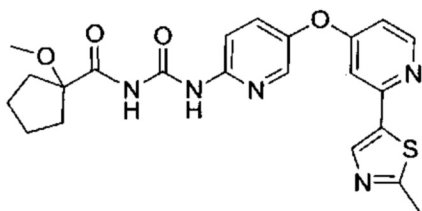
30

35

40

Пример 148: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,041 г, 0,403 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,035 мл, 0,403 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А27 (0,081 г, 0,202 ммоль) и ТЭА (0,084 мл, 0,605 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой, экстрагировали ДХМ (2х), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc) с получением N-((4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (31 мг, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,19 (с., 1 Н), 10,43 (с., 1 Н), 8,39 (д., $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,31 (д., $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,17 (с., 1 Н), 8,02 (с., 1 Н), 7,64 (с., 1 Н), 7,33 (д., $J=2,2$ Гц, 1 Н), 6,74 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 Н), 2,17 (с., 3 Н), 2,13 (с., 3 Н), 1,21 (с., 9 Н); МС (ЭСИ) m/z : 409,2 ($M+H^+$).

45



5

Пример 149: Смесь вещества согласно примеру В23 (0,190 г, 0,835 ммоль), Пример А13 (0,095 г, 0,334 ммоль) и ДБУ (10,07 мкл, 0,067 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали при 60°C в течение 16 часов, концентрировали до сухого состояния и очищали путем хроматографии с обращенной фазой на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК).

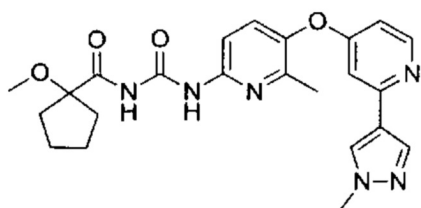
10

Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

15

циклопентанкарбоксамид (73 мг, 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,85 (ш. с., 1 H), 10,39 (ш. с., 1 H), 8,41 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 8,28 (д., J=3,0 Гц, 1 H), 8,03 (ш. с., 1 H), 7,77 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,82 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 3,15 (с., 3 H), 2,65 (с., 3 H), 1,92 (д., J=6,9 Гц, 4 H), 1,68-1,66 (м., 4 H); МС (ЭСИ) m/z: 454,2 (M+H⁺).

20



25

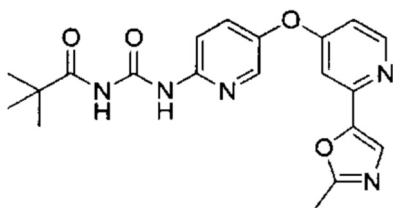
Пример 150: Смесь вещества согласно примеру В23 (0,202 г, 0,889 ммоль), Пример А6 (0,1 г, 0,355 ммоль) и ДБУ (10,72 мкл, 0,071 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали при 70°C в течение 4 часов, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид (85 мг, 53%).

30

35

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,90 (ш. с., 1 H), 10,30 (ш. с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,86 (ш. с., 1 H), 7,64 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,17 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,14 (с., 3 H), 2,27 (с., 3 H), 1,97-1,88 (м., 4 H), 1,66 (с., 4 H); МС (ЭСИ) m/z: 451,2 (M+H⁺).

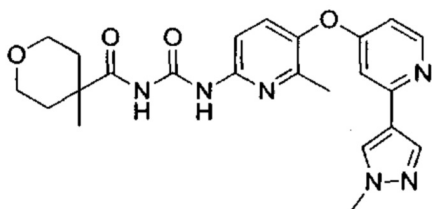
40



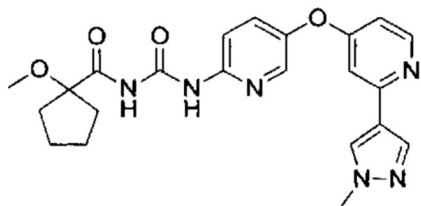
45

Пример 151: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (57 мг, 0,559 ммоль) в ДХЭ (2 мл)

обрабатывали оксалилхлоридом (71 мг, 0,559 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору ДИЭА (207 мг, 1,603 ммоль) и вещества согласно примеру А28 (100 мг, 0,373 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь
 5 охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Материал дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК); органические
 10 слои извлекали под пониженным давлением и водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и выдерживали при КТ. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (67 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,24 (с., 1 H), 10,45 (с., 1 H), 8,48 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,30 (д., J=2,9 Гц, 1 H),
 15 8,11 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,78 (д., J=9,1 Гц, 1 H), 7,64 (с., 1 H), 7,17 (с., 1 H), 6,92 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 2,46 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС (ЭСИ) m/z: 396,2 (M+H⁺).

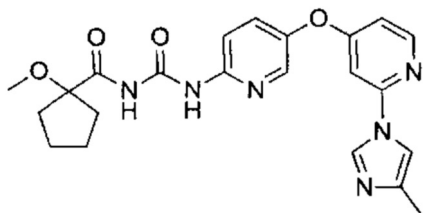


Пример 152: Смесь вещества согласно примеру В24 (3,44 г, 24,0 ммоль) в ДХЭ (60
 25 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (3,05 г, 24,0 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору ДИЭА (9,30 г, 72 ммоль) и вещества согласно примеру А6 (4,50 г, 16,0 ммоль) в диоксане (90 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь
 30 разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщ. NaHCO₃ (100 мл), затем соевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, и концентрировали до сухого состояния. Полученную пену обрабатывали MeCN (75 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. Суспензию разбавляли MeCN (25 мл), твердые вещества собирали фильтрацией, промывали MeCN (2×15 мл), и высушивали в вакууме. Твердое вещество тонко
 35 измельчали (с помощью ступки и пестика) и затем растирали с MeCN (75 мл), собирали фильтрацией, промывали MeCN (2×30 мл) и высушивали при 80°C под вакуумом с получением 4-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (4,74 г, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,15 (с., 1 H), 10,53 (ш. с., 1 H), 8,35 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,25 (с.,
 40 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,94-7,89 (ш. м., 1 H), 7,63 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,16 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,61 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,66 (м., 2 H), 3,44 (м., 2 H), 2,26 (с., 3 H), 2,05 (м., 2 H), 1,49 (м., 2 H), 1,27 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z: 451,2 (M+H⁺).



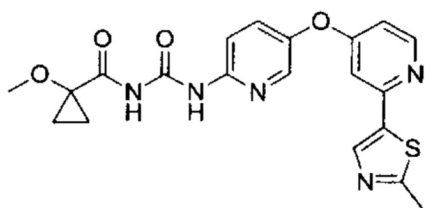
Пример 153: Смесь вещества согласно примеру В23 (0,213 г, 0,935 ммоль), примеру А2 (0,1 г, 0,374 ммоль) и ДБУ (0,011 г, 0,075 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали при 70°C в течение 4 часов, охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

циклопентанкарбоксамид (90 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,84 (с., 1 Н), 10,38 (ш. с., 1 Н), 8,37 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,26-8,25 м., 2 Н), 8,03 (ш. с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,74 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,23 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,15 (с., 3 Н), 1,92 (д., J=6,9 Гц, 4 Н), 1,67-1,65 (м., 4 Н); МС (ЭСИ) м/з: 437,2 (M+H⁺).

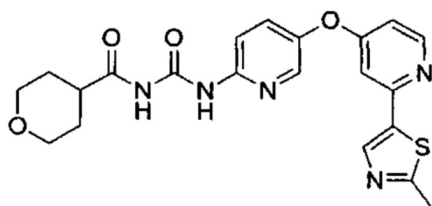


Пример 154: Смесь вещества согласно примеру В23 (0,213 г, 0,935 ммоль), примеру А21 (0,1 г, 0,374 ммоль) и ДБУ (0,011 г, 0,075 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали при 65°C в течение 20 часов, охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

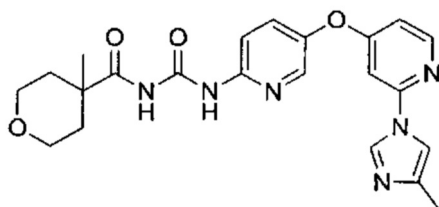
циклопентанкарбоксамид (128 мг, 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,85 (с., 1 Н), 10,39 (ш. с., 1 Н), 8,40 (д., J=1,3 Гц, 1 Н), 8,34 (д., J=5,8 Гц, 1 Н), 8,30 (д., J=3,0 Гц, 1 Н), 8,04 (ш. с., 1 Н), 7,78 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 Н), 7,64 (с., 1 Н), 7,39 (д., J=2,2 Гц, 1 Н), 6,84 (д.д., J=5,8, 2,2 Гц, 1 Н), 3,15 (с., 3 Н), 2,13 (д., J=1,0 Гц, 3 Н), 1,93 м., 4 Н), 1,66 (м., 4 Н); МС (ЭСИ) м/з: 437,2 (M+H⁺).



Пример 155: Смесь вещества согласно примеру В18 (0,210 г, 1,055 ммоль), примеру А13 (0,150 г, 0,528 ммоль) и N-метилпирролидина (0,027 мл, 0,264 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали при 80°C в течение ночи, охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc). Материал обрабатывали MeCN, ультразвуком, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 1-метокси-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида (80 мг, 36%).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,88 (ш. с., 1 H), 10,44 (ш. с., 1 H), 8,41 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,33 (с., 1 H), 8,28 (д., J=3,0 Гц, 1 H), 8,04 (ш. с., 1 H), 7,77 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,82 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 3,31 (с., 3 H), 2,65 (с., 3 H), 1,23 (с., 4 H);
 МС (ЭСИ) m/z: 426,1 (M+H⁺).

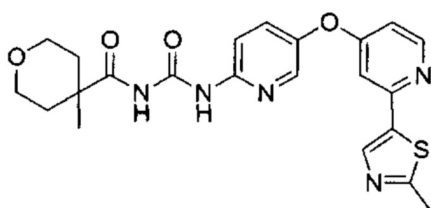


Пример 156: Суспензию согласно примеру В5 (0,596 г, 4,61 ммоль) в диоксане (15 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,820 мл, 9,69 ммоль), перемешивали при КТ в течение 10 минут, затем нагревали до 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния, обрабатывали веществом согласно примеру А13 (0,200 г, 0,703 ммоль), пиридином (0,120 мл, 1,481 ммоль) и ТГФ (5 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, остаток суспендировали в MeCN и обрабатывали ультразвуком, полученное твердое вещество собирали фильтрацией, суспендировали в воде, перемешивали в течение 15 мин, затем повторно собирали фильтрацией. Твердое вещество обрабатывали МТБЭ, перемешивали в течение 1 ч и затем собирали фильтрацией с получением N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (110 мг, 33%).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,06 (с., 1 H), 10,89 (с., 1 H), 8,41 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,75 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,60 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,82 (д.д., J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 3,88 (м., 2 H), 3,34-3,25 (м., 3 H), 2,65 (с., 3 H), 1,72 (м., 2 H), 1,62-1,59 (м., 2 H);
 МС (ЭСИ) m/z: 440,2 (M+H⁺).

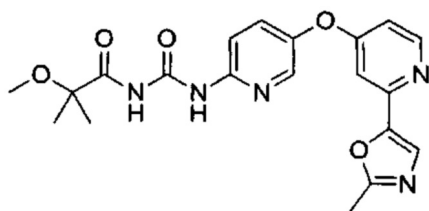


Пример 157: Смесь вещества согласно примеру В24 (80 мг, 0,561 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (71 мг, 0,561 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору ДИЭА (208 мг, 1,609 ммоль) и веществу согласно примеру А21 (100 мг, 0,374 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, затем соевым

раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Чистые фракции частично концентрировали под пониженным давлением, и водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO_3 . Полученное твердое вещество собирали
 5 фильтрацией и высушивали с получением 4-метил-N-((5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (53 мг, 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,22 (с., 1 H), 10,56 (с., 1 H), 8,39 (д., $J=$ 1,4 Гц, 1 H), 8,34 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,31 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,10 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,78
 10 (д.д., $J=9,0$, 3,0 Гц, 1 H), 7,64 (с., 1 H), 7,38 (д., $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,84 (д.д., $J=5,8$, 2,2 Гц, 1 H), 3,68-3,61 (м., 2 H), 3,44 (м., 2 H), 2,13 (с., 3 H), 2,04 (м., 2 H), 1,50 (м., 2 H), 1,27 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 437,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

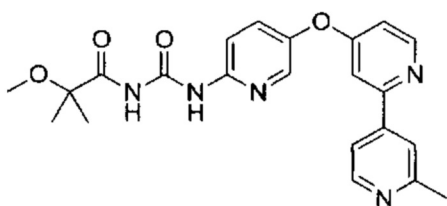


Пример 158: Смесь вещества согласно примеру В24 (76 мг, 0,528 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (67 мг, 0,528 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору ДИЭА (195 мг, 1,512 ммоль) и вещества согласно
 25 примеру А13 (100 мг, 0,352 ммоль) в диоксане (4 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь обрабатывали EtOAc , промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Объединенные очищенные фракции частично концентрировали под пониженным
 30 давлением, водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением 4-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (102 мг, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,22 (с., 1 H), 10,57-
 35 10,54 (ш. с., 1 H), 8,41 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,32 (с., 1 H), 8,29 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,10 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,77 (д.д., $J=9,0$, 2,9 Гц, 1 H), 7,60 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,82 (д.д., $J=5,8$, 2,4 Гц, 1 H), 3,65 (м., 2 H), 3,44 (м., 2 H), 2,65 (с., 3 H), 2,08-2,04 (м., 2 H), 1,50 (м., 2 H), 1,27 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 454,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

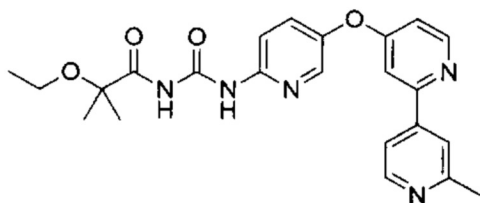


Пример 159: Смесь вещества согласно примеру В16 (0,100 г, 0,497 ммоль), примеру А28 (61 мг, 0,226 ммоль) и N-метилпирролидина (19 мг, 0,226 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали EtOAc ,

промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Объединенные очищенные фракции частично концентрировали под пониженным давлением и водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (22 мг, 22%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,84 (с., 1 H), 10,31 (ш. с., 1 H), 8,48 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,30-8,29 (м., 1 H), 8,03 (ш. с., 1 H), 7,79 (д.д., $J=9,0$, 2,9 Гц, 1 H), 7,64 (с., 1 H), 7,17 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,92 (д.д., $J=5,7$, 2,5 Гц, 1 H), 3,21 (с., 3 H), 2,46 (с., 3 H), 1,35 (с., 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 412,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

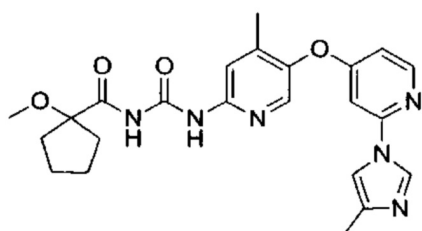


Пример 160: Раствор вещества согласно примеру В16 (0,108 г, 0,539 ммоль) и вещества согласно примеру А16 (0,1 г, 0,359 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали раствором 1-метилпирролидин (0,05 мл, 0,476 ммоль) в пиридине (0,2 мл, 2,473 ммоль), нагревали при 60°C в течение ночи, затем при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали 50% насыщ. NaHCO_3 , и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал обрабатывали Нех, обрабатывали ультразвуком и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2-метокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (87 мг, 57%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,82 (ш. с., 1 H), 10,21 (ш. с., 1 H), 8,60 (д., $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,53 (д., $J=5,2$ Гц, 1 H), 8,30 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,03 (ш. с., 1 H), 7,90 (с., 1 H), 7,79-7,78 (м., 2 H), 7,71 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,99 (д.д., $J=5,6$, 2,4 Гц, 1 H), 3,21 (с., 3 H), 2,53 (с., 3 H), 1,36 (с., 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 422,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



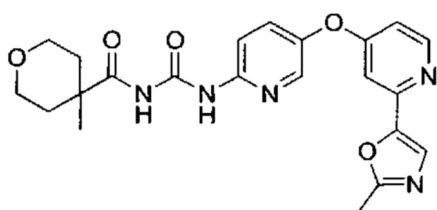
Пример 161: Раствор вещества согласно примеру В21 (0,290 г, 1,347 ммоль) и вещества согласно примеру А16 (0,25 г, 0,898 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали раствором 1-метилпирролидино (0,15 мл, 1,427 ммоль) в пиридине (0,5 мл, 6,18 ммоль), нагревали при 60°C в течение ночи, затем 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали 50% насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (4×), объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Материал растворяли в МТБЭ,

обрабатывали равным объемом гексана, помещали в морозильную камеру на два дня и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2-этокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (41 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,99 (ш. с., 1 H), 9,15 (ш. с., 1 H), 8,62 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 8,54 (д., J=5,2 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,21 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,90 (с., 1 H), 7,80-7,78 (м., 1 H), 7,75 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,64 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 7,01 (д.д., J=5,6, 2,4 Гц, 1 H), 3,60 (кв., J=7,0 Гц, 2 H), 2,55 (с., 3 H), 1,49 (с., 6 H), 1,27 (т., J=7,0 Гц, 3 H); МС (ЭСИ) m/z: 436,2 (M+H⁺).



Пример 162: Смесь вещества согласно примеру В23 (0,121 г, 0,533 ммоль), примеру А27 (0,075 г, 0,267 ммоль) и ДБУ (4,02 мкл, 0,027 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали при 55°C в течение ночи, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК).

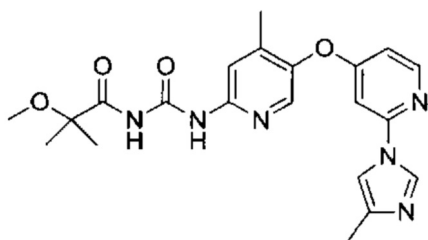
Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((4-метил-5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид (36 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,78 (с., 1 H), 10,38 (с., 1 H), 8,39 (д., J=1,3 Гц, 1 H), 8,31 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,17 (с., 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,64 (с., 1 H), 7,32 (д., J=2,2 Гц, 1 H), 6,75 (д.д., J=5,8, 2,2 Гц, 1 H), 3,15 (с., 3 H), 2,17 (с., 3 H), 2,13 (д., J=1,0 Гц, 3 H), 1,95-1,91 (м., 4 H), 1,68-1,64 (м., 4 H); МС (ЭСИ) m/z: 451,2 (M+H⁺).



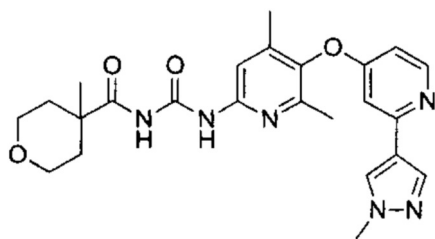
Пример 163: Смесь вещества согласно примеру В24 (72 мг, 0,503 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (64 мг, 0,503 ммоль), перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ, добавляли по каплям к раствору ДИЭА (186 мг, 1,443 ммоль) и вещества согласно примеру А28 (90 мг, 0,335 ммоль) в диоксане (2 мл) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, затем солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК).

Объединенные очищенные фракции частично концентрировали под пониженным давлением, водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc

(2х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 4-метил-N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (55 мг, 38%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,24 (с., 1 H), 10,57 (с., 1 H), 8,50 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,31 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,13 (д., $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,80 (д.д., $J=9,0, 2,9$ Гц, 1 H), 7,65 (с., 1 H), 7,18 (д., $J=2$ Гц, 1 H), 6,93 (д.д., $J=5,7, 2,5$ Гц, 1 H), 3,67-3,62 (м., 2 H), 3,48-3,41 (м., 2 H), 2,47 (с., 3 H), 2,07-2,02 (м., 2 H), 1,54-1,46 (м., 2 H), 1,28 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z : 438,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

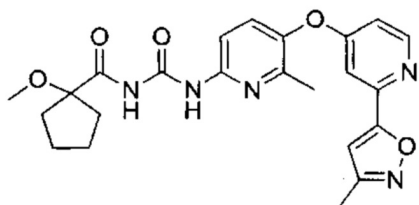


Пример 164: Смесь вещества согласно примеру В16 (0,114 г, 0,569 ммоль), Пример А27 (0,08 г, 0,284 ммоль) и ДБУ (4,29 мкл, 0,028 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали при 60°C в течение 4 часов, охлаждали до КТ, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2х), объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 2-метокси-2-метил-N-((4-метил-5-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида (83 мг, 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,76 (с., 1 H), 10,20 (оч. ш. с., 1 H), 8,39 (д., $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,31 (д., $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,17 (с., 1 H), 7,94 (ш. с., 1 H), 7,63 (т., $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,32 (д., $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,75 (д.д., $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 H), 3,21 (с., 3 H), 2,17 (с., 3 H), 2,13 (д., $J=1,0$ Гц, 3 H), 1,35 (с., 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

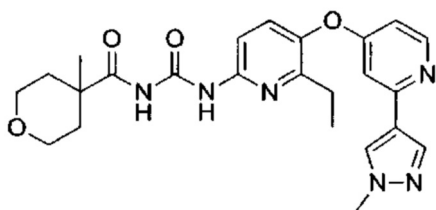


Пример 165: Раствор вещества согласно примеру В24 (49 мг, 0,343 ммоль) в ДХЭ (1 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (47 мг, 0,370 ммоль), нагревали при 80°C в течение 45 минут, затем охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А25 (78 мг, 0,264 ммоль) и ТЭА (107 мг, 1,056 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc , промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Органические слои извлекали под пониженным давлением и водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , выдерживали при КТ и полученное твердое вещество

собирали фильтрацией с получением N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида (21 мг, 17%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,15 (с., 1 Н), 10,51 (ш. с., 1 Н), 8,33 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 8,25 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,85 (ш. с., 1 Н), 7,11 (д., J=2,4 Гц, 1 Н), 6,52 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,68-3,62 (м., 2 Н), 3,46-3,39 (м., 2 Н), 2,18 (с., 3 Н), 2,11 (с., 3 Н), 2,05 (м., 2 Н), 1,52-1,44 (м., 2 Н), 1,26 (с., 3 Н); МС (ЭСИ) м/з: 465,3 (M+H⁺).

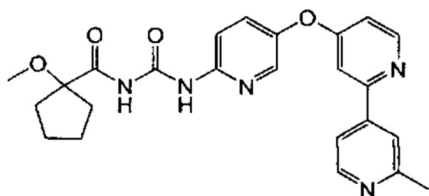


Пример 166: Смесь вещества согласно примеру В23 (0,091 г, 0,399 ммоль), примеру А7 (0,045 г, 0,159 ммоль) и N-метилпирролидина (4,07 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (3 мл) нагревали при 55°C в течение 24 ч, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида (40 мг, 56%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,81 (ш. с., 1 Н), 10,33 (ш. с., 1 Н), 8,56 (д., J=5,7 Гц, 1 Н), 7,89 (ш. с., 1 Н), 7,70 (д., J=8,8 Гц, 1 Н), 7,35 (д., J=2,5 Гц, 1 Н), 6,99-6,96 (м., 2 Н), 3,14 (с., 3 Н), 2,28 (с., 3 Н), 2,27 (с., 3 Н), 1,95-1,90 (м., 4 Н), 1,68-1,63 (м., 4 Н); МС (ЭСИ) м/з: 452,2 (M+H⁺).

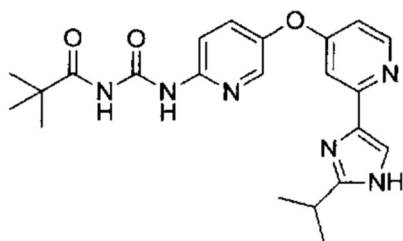


Пример 167: Раствор вещества согласно примеру В24 (79 мг, 0,550 ммоль) в ДХЭ (2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (75 мг, 0,593 ммоль), нагревали при 80°C в течение 45 минут, затем охлаждали до КТ, обрабатывали раствором согласно примеру А17 (125 мг, 0,423 ммоль) и ТЭА (171 мг, 1,693 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, затем солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (MeCN/H₂O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции частично концентрировали под пониженным давлением и водный остаток обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилтетрагидро-

2Н-пиран-4-карбоксамид (63 мг, 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,18 (с., 1 Н), 10,52 (ш. с., 1 Н), 8,36 (д., $J=5,7$ Гц, 1 Н), 8,26 (с., 1 Н), 7,96 (с., 1 Н), 7,93 (ш. д, $J=8,6$ Гц, 1 Н), 7,65 (д., $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,18 (д., $J=2,4$ Гц, 1 Н), 6,62 (д.д, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1 Н), 3,84 (с., 3 Н), 3,68-3,62 м., 2 Н), 3,48-3,40 м., 2 Н), 2,60 (кв., $J=7,5$ Гц, 2 Н), 2,08-2,02 м., 2 Н), 1,54-1,46 м., 2 Н), 1,27 (с., 3 Н), 1,14 (т., $J=7,5$ Гц, 3 Н); МС (ЭСИ) m/z : 465,3 ($M+H^+$).



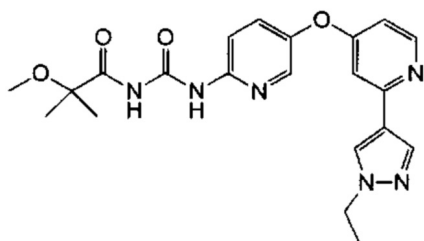
Пример 168: С применением процедуры, аналогичной описанной в примере 166, вещество согласно примеру В23 (0,13 г, 0,575 ммоль), примеру А11 (0,08 г, 0,29 ммоль) и 1-метилпирролидин (0,012 г, 0,14 ммоль) объединяли в ТГФ (3 мл) с получением 1-метокси-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамид (60 мг, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,86 (с., 1 Н), 10,36 (ш. с., 1 Н), 8,60 (д., $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,52 (д., $J=5,2$ Гц, 1 Н), 8,30 (д., $J=2,9$ Гц, 1 Н), 8,03 (ш. с, 1 Н), 7,90 (с., 1 Н), 7,80-7,78 (м., 2 Н), 7,71 (д., $J=2,3$ Гц, 1 Н), 6,98 (д.д, $J=5,6, 2,3$ Гц, 1 Н), 3,15 (с., 3 Н), 2,53 (с., 3 Н), 1,94-1,92 (м., 4 Н), 1,67-1,65 (м., 4 Н); МС (ЭСИ) m/z : 448,2 ($M+H^+$).



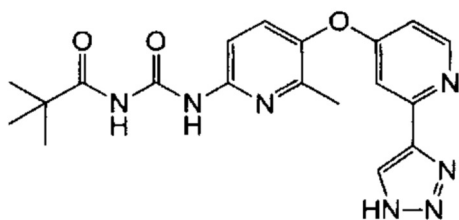
Пример 169: В раствор 2,2,2-триметилацетамида с температурой -78°C (1 г, 9,89 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям литий бис(триметилсилил)амид (1,0Н в ТГФ, 11,86 мл, 11,86 ммоль), перемешивали в течение 30 минут, обрабатывали по каплям раствором изопропенилхлорформиата (1,43 г, 11,86 ммоль) в ТГФ (5 мл), нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 часа. Смесь обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (2х), и объединенные органические слои промывали насыщ. NH_4Cl , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением проп-1-ен-2-илпивалоилкарбамата (1,94 г, 106%) который использовали без дополнительного очищения.

[0374] Смесь вещества согласно примеру А29 (150 мг, 0,508 ммоль), N-метилпирролидина (86 мг, 1,016 ммоль) и проп-1-ен-2-илпивалоилкарбамата (282 мг, 1,524 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали при 80°C в течение 4 дней. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc , промывали насыщ. NaHCO_3 , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% ТФК). Фракции концентрировали под пониженным давлением, водный остаток нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 , и полученный осадок собирали фильтрацией с получением N-((5-((2-(2-

изопропил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (24 мг, 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,95 (с., 1 H), 11,24 (с., 1 H), 10,44 (ш. с., 1 H), 8,36 (д., $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,28 (м., 1 H), 8,10 (ш. д., $J=8,9$ Гц, 1 H), 7,75 (д.д., $J=8,9$, 3,3 Гц, 1 H), 7,55 (с., 1 H), 7,25 (д., $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,76 (д.д., $J=5,7$, 2,6 Гц, 1 H), 2,94 (м., 1 H), 2,06 (с., 6 H), 1,21 (с., 9 H). МС (ЭСИ) m/z : 423,2 ($M+H^+$).



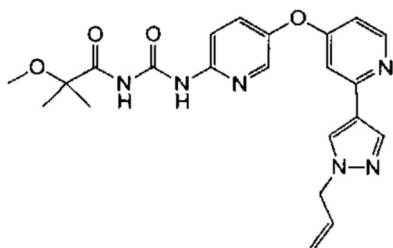
Пример 170: Смесь вещества согласно примеру С5 (0,12 г, 0,33 ммоль), 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (80 мг, 0,36 ммоль) и K_2CO_3 (0,14 г, 0,99 ммоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) барботировали Ar, обрабатывали $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,040 г, 0,034 ммоль), снова барботировали Ar и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3 $\times$), объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ) с получением N-((5-((2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида (40 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,82 (с., 1 H), 10,20 (ш. с., 1 H), 8,38 (д., $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,31 (с., 1 H), 8,27 (д., $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,02 (ш. с., 1 H), 7,98 (с., 1 H), 7,75 (д.д., $J=9,0$, 2,9 Гц, 1 H), 7,24 (д., $J=2,4$ Гц, 1 H), 6,71 (д.д., $J=5,7$, 2,4 Гц, 1 H), 4,14 (кв., $J=7,3$ Гц, 2 H), 3,21 (с., 3 H), 1,37 (т., $J=7,3$ Гц, 3 H), 1,36 (с., 6 H); МС (ЭСИ) m/z : 425,2 ($M+H^+$).



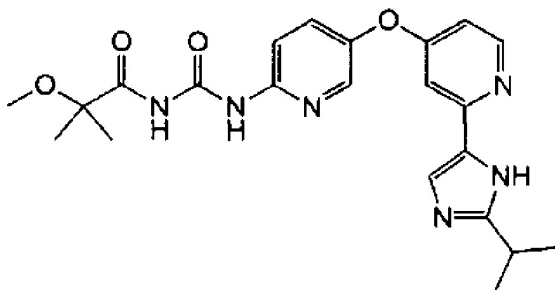
Пример 171: Раствор 2,2,2-триметилацетамида (0,052 г, 0,517 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,027 мл, 0,314 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 часа, затем нагревали при 75°C в течение 2 часов и охлаждали до КТ. К указанной смеси добавляли раствор вещества согласно примеру А30 (0,12 г, 0,314 ммоль), ТЭА (0,044 мл, 0,314 ммоль) в ДХМ (3 мл) и полученный смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (30 мл) и ДХМ (20 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 4-(4-((2-метил-6-(3-пивалоилуреидо)пиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) метилпивалата (0,16 г, 100%) в виде бесцветной пены, которую использовали без дополнительного очищения. МС (ЭСИ) m/z : 510,3 ($M+H^+$).

[0375] Раствор 4-(4-((2-метил-6-(3-пивалоилуреидо)пиридин-3-ил)окси)пиридин-2-

ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (0,16 г, 0,314 ммоль) и ТЭА (0,175 мл, 1,256 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при 40°C в течение ~40 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния, очищали остаток хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ), и лиофилизировали из MeCN/H₂O с получением N-((5-((2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида (62 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,18 (с., 1 H), 10,40 (ш. с., 1 H), 8,49 (д., J=5,9 Гц, 1 H), 8,23 (ш. с., 1 H), 7,93 (ш. с., 1 H), 7,70 (д., J=8,8 Гц, 1 H), 7,35 (ш. с., 1 H), 6,90 (д., J=5,5 Гц, 1 H), 2,26 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС (ЭСИ) m/z: 396,2 (M+H⁺).

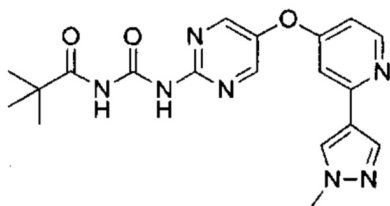


Пример 172: Смесь вещества согласно примеру C5 (0,12 г, 0,33 ммоль), 1-аллил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,085 г, 0,36 ммоль) и K₂CO₃ (0,14 г, 0,99 ммоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) барботировали Ar, обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (0,040 г, 0,034 ммоль), снова барботировали Ar и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3х), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (MeCN/H₂O (0,1% ТФК)) с получением N-((5-((2-(1-аллил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида (22 мг, 14,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,83 (с., 1 H), 10,21 (ш. с., 1 H), 8,41 (д., J=5,8 Гц, 1 H), 8,33 (с., 1 H), 8,28 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,05 (с., 1 H), 8,03 (ш. с., 1 H), 7,76 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,31 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,77 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 6,02 (м., 1 H), 5,21 (м., 1 H), 5,13 (м., 1 H), 4,77 (д., J=5,8 Гц, 2 H), 3,21 (с., 3 H), 1,36 (с., 6 H); МС (ЭСИ) m/z: 437,2 (M+H⁺).



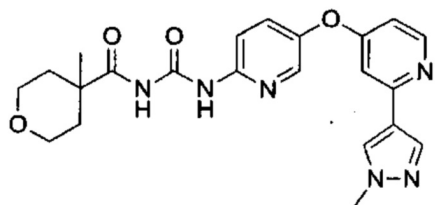
Пример 173: Смесь вещества согласно примеру A29 (358 мг, 1,212 ммоль), N-метилпирролидина (206 мг, 2,424 ммоль) и вещества согласно примеру B16 (859 мг, 1,524 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 80°C в течение 24 ч, разбавляли EtOAc (40 мл) и последовательно промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (40 мл) и соевым раствором (40 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали (Na₂SO₄), выпаривали при пониженном давлении, и очищали хроматографией с обращенной фазой на

силикагеле (MeCN/H₂O (0,1% ТФК)). Очищенные водные фракции объединяли и обрабатывали насыщенным NaHCO₃ (5 мл). Полученную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. Белесый осадок собирали фильтрацией и высушивали в вакууме при 80°C в течение ночи с получением N-((5-((2-(2-изопропил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида (203 мг, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,96 (с., 1 H), 10,82 (с., 1 H), 10,23 (оч. ш. с., 1 H), 8,35 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,28 (д., J=2,8 Гц, 1 H), 8,08-7,96 (м., 1 H), 7,76 м., 1 H), 7,55 (с., 1 H), 7,24 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 6,76 (м., 1 H), 3,21 (с., 3 H), 2,94 м., 1 H), 1,35 (с., 6 H), 1,21 (м., 6 H); МС (ЭСИ) м/з: 439,2 (M+H⁺).



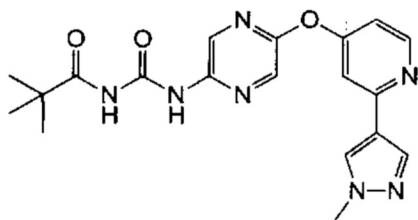
Пример 174: В смесь 2,2,2-триметилацетамида (76 мг, 0,755 ммоль) в ДХЭ (2 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (96 мг, 0,755 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 5 минут и при 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали до КТ и добавляли по каплям к раствору ДИЭА (293 мг, 2,264 ммоль) и вещества согласно примеру А31 (135 мг, 0,503 ммоль) в диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 часов, разбавляли EtOAc (40 мл), и последовательно промывали насыщ. NaHCO₃ (40 мл) и соевым раствором (40 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Оставшуюся пену очищали хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (MeCN/H₂O (0,1% ТФК)). Очищенные водные фракции объединяли, частично концентрировали и обрабатывали насыщенным NaHCO₃ (5 мл). Полученную мутную суспензию экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, и выпаривали при пониженном давлении с получением твердого вещества белого цвета. Твердое вещество растирали с МТБЭ (10 мл), собирали фильтрацией, промывали МТБЭ (2×2 мл) и высушивали под вакуумом при 80°C с получением N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)карбамоил)пиваламида (115 мг, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,24 (с., 1 H), 10,96 (с., 1 H), 8,72 (с., 2 H), 8,39 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,28 (с., 1 H), 7,99 (с., 1 H), 7,28 (д., J=2,5 Гц, 1 H), 6,84 (д.д., J=5,7, 2,5 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H); МС (ЭСИ) м/з: 396,2 (M+H⁺).



Пример 175: В раствор вещества согласно примеру В24 (161 мг, 1,122 ммоль) в ДХЭ (2 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (142 мг, 1,122 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 5 минут и при 80°C в течение 45 минут. Смесь охлаждали

до КТ, добавляли по каплям к раствору ДИЭА (435 мг, 3,37 ммоль) и вещества согласно примеру А2 (200 мг, 0,748 ммоль) в диоксане (4 мл), и перемешивали при КТ в течение 18 часов. Добавляли EtOAc (30 мл) и насыщ. NaHCO₃ (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Оставшуюся пену очищали хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (MeCN/H₂O (0,1% ТФК)). Очищенные водные фракции объединяли, концентрировали и обрабатывали насыщенным NaHCO₃ (5 мл). Полученную мутную суспензию экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, и выпаривали при пониженном давлении с получением маслянистой пены. Пену растворяли в MeCN (3 мл), разбавляли водой (5 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 4-метил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (154 мг, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,21 (с., 1 H), 10,55 (с., 1 H), 8,38 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,27 (д., J=2,9 Гц, 1 H), 8,26 (с., 1 H), 8,09 (д., J=9,0 Гц, 1 H), 7,96 (с., 1 H), 7,74 (д.д., J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,22 (д., J=2,4 Гц, 1 H), 6,70 (д.д., J=5,7, 2,4 Гц, 1 H), 3,84 (с., 3 H), 3,68-3,62 (м., 2 H), 3,44 (м., 2 H), 2,04 (м., 2 H), 1,50 (м., 2 H), 1,27 (с., 3 H); МС (ЭСИ) m/z: 437,2 (M+H⁺).



Пример 176: Смесь 2,2,2-триметилацетамида 0,068 г, 0,67 ммоль) в ДХЭ (3 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,117 мл, 1,342 ммоль), перемешивали при 70°C в течение 16 часов, и концентрировали до сухого состояния. Добавляли раствор вещества согласно примеру А32 (0,09 г, 0,335 ммоль) и ТЭА (0,140 мл, 1,006 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа. Растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток последовательно очищали хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (MeCN/H₂O (0,1% ТФК)), затем повторно очищали с применением хроматографии на силикагеле (MeOH/ДХМ) и лиофилизировали из MeCN/воды с получением N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)карбамоил)пиваламида (38 мг, 29%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,27 (с., 1 H), 10,56 (с., 1 H), 8,90 (д., J=1,4 Гц, 1 H), 8,45 (д., J=5,7 Гц, 1 H), 8,42 (д., J=1,4 Гц, 1 H), 8,28 (с., 1 H), 7,99 (с., 1 H), 7,44 (д., J=2,3 Гц, 1 H), 6,96 (д., J=5,6 Гц, 1 H), 3,85 (с., 3 H), 1,21 (с., 9 H).

[0376] Описанные ниже анализы демонстрируют, что некоторые соединения формулы I ингибируют киназную активность киназы c-FMS, киназы c-KIT или киназы PDGFRβ в ферментативных анализах, а также ингибируют активность киназы c-FMS в клеточных линиях M-NFS-60 и THP-1. Оценка некоторых соединений формулы I in vivo также указывает на ингибирование c-FMS в фармакодинамической модели. Дополнительная демонстрация активности может быть проведена на модели перитибиальных имплантатов, модели глиомы U-251 или GL-261 или модели ксенотрансплантата рака молочной железы MDA-MB-231.

Анализ с киназой uFMS (Seq. ID No. 1)

[0377] Активность нефосфорилированной киназы с-FMS (uFMS, Seq. ID No. 1) определяли исходя из образования АДФ в результате реакции FMS-киназы с АТФ и поли-Е4У в качестве субстратов, за счет сопряжения с системой пируваткиназы/лактатдегидрогеназы (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). В указанном анализе окисление НАДН (соответственно, снижение при А340 нм) непрерывно отслеживали спектрофотометрически. Реакционная смесь (100 мкл) содержала FMS (приобретен у Millipore) (10 нМ), поли-Е4У (1 мг/мл), MgCl₂ (10 мМ), пируваткиназу (4 единицы), лактатдегидрогеназу (0,7 единиц), фосфоенолпируват (1 мМ), НАДН (0,28 мМ) и АТФ (500 мкМ) в 90 мМ Tris-буфере, содержащем 0,2% октил-глюкозида и 1% ДМСО, рН 7,5. Реакцию ингибирования начинали посредством смешивания серийных разведений экспериментального соединения с описанной выше реакционной смесью. Поглощение при 340 нм отслеживали непрерывно в течение 4 часов при 30°C на планшет-ридере Synergy 2. Скорость реакции рассчитывали в интервале времени 3-4 ч. Процент ингибирования получали посредством сравнения скорости реакции со скоростью для контроля (т.е. в отсутствие экспериментального соединения). Значения IC₅₀ вычисляли на основе совокупности значений процента ингибирования, определенных для диапазона концентраций ингибитора, с применением рутинных программных операций, реализованных в пакете программного обеспечения GraphPad Prism.

Последовательность киназы uFMS (Y538-конец), используемая для скрининга (Seq. ID No.1)

YKYKQKPKYQ	VRWKIIIESYE	GNSYTFIDPT	QLPYNEKWEF
	PRNNLQFGKT	LGAGAFGKVV	EATAFGLGKE
	DAVLKVAVKM	LKSTAHADK	EALMSELKIM
	NLLGACTHGG	PVLVITEYCC	YGDLLNFLRR
	KAEAMLGPSL	SPGQDPEGGV	DYKNIHLEKK
	YVRRDSGFSS	QGVDTYVEMR	PVSTSSNDSF
	RPLELRDLLH	FSSQVAQGMA	FLASKNCIHR
	DVAARNVLLT	NGHVAKIGDF	GLARDIMNDS
	NYIVKGNARL	PVKWMAPEI	FDCVYTVQSD
VWSYGILLWE	IFSLGLNPYP	GILVNSKFYK	LVKDGYPMAQ
	PAFAPKNIYS	IMQACWALEP	THRPTFQQIC
	SFLQEQAQED	RRERDYNLP	SSSRSGSGS
	SEHLTCCEQG	DIAQPLLQPN	SSSELEEES
			NYQFC

Анализ с киназой uKit (Seq. ID No. 2)

[0378] Активность нефосфорилированной киназы с-KIT (uKIT, Seq. ID No. 2) определяли исходя из образования АДФ в результате реакции киназы KIT с АТФ и поли-Е4У в качестве субстратов путем сопряжения с системой пируваткиназы/лактатдегидрогеназы (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). В указанном анализе окисление НАДН (соответственно, уменьшение при А340 нм) непрерывно отслеживали спектрофотометрически. Реакционная смесь (100 мкл) содержала нефосфорилированный KIT (12 нМ), поли-Е4У (1 мг/мл), MgCl₂ (10 мМ), пируваткиназу

(4 единицы), лактатдегидрогеназу (0,7 единиц), фосфоенолпируват (1 мМ), НАДН (0,28 мМ) и АТФ (2000 мкМ) в 90 мМ Tris-буфере, содержащем 0,2% октил-глюкозид и 1% ДМСО, pH 7,5. Реакцию ингибирования начинали путем смешивания серийных разведений экспериментального соединения с описанной выше реакционной смесью.

5 Поглощение при 340 нм отслеживали непрерывно в течение 4 часов при 30°C на планшет-ридере Synergy 2 (BioTech). Скорости реакций в интервале времени, составляющем приблизительно 3-4 часа, использовали для вычисления показателей % ингибирования, на основе которых получали значения IC₅₀.

uKit с присоединенной на N-конце GST, используемая для скрининга (Seq ID No. 2)

10 LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEELHLYE RDEGDKWRNK
 KFEGLGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIRY
 IADKHNMLGG CPKERAELISM LEGAVDIRYG VSRIAYSKDF
 15 ETLKVDFLSK LPEMLKMFED RLCHKTYLNG
 DHVTHPDFML YDALDVVLYM DPMCLDAFPK
 LVCFKKRIEA IPQIDKYLKS SKYIWPLQGW QATFGGGDHP
 PKSDLVPRHN QTSLYKKAGS AAVLEENLY
 20 FQGTYYKYLQK PMYEVQWKVV EEINGNNYVY
 IDPTQLPYDH KWEFPRNRLS FGKTLGAGAF GKVVEATAYG
 LIKSDAAMTV AVKMLKPSAH LTEREALMSE
 LKVLSTYLGHN MNIVNLLGAC TIGGPTLVIT
 25 EYCCYGDLLN FLRRKRDSFI CSKQEDHAEA ALYKNLLHSK
 ESSCSDSTNE YMDMKPGVSY VVPTKADKRR SVRIGSYIER
 DVTPAIMEED ELALDLEDLL SFSYQVAKGM AFLASKNCIH
 RDLAARNILL THGRITKICD FGLARDIKND
 30 SNYVVKGNAR LPVKWMAPE IFNCVYTFESD VWSYGIFLWE
 LFSLGSSPYP GMPVDSKFYK MIKEGFRMLS
 PEHAPAEMYD IMKTCWDADP LKRPTFKQIV QLIEKQISES
 35 TNHIYSNLAN CSPNRQKPVV DHSVRINSVG
 STASSSQPLL VHDDV

Анализ с нефосфорилированной киназой PDGFR β (uPDGFR β) (Seq. ID No. 3)

[0379] Активность нефосфорилированной киназы PDGFR β (uPDGFR β , Seq. ID No. 3) определяли исходя из образования АДФ в результате реакции киназы с АТФ и поли-
 40 Е4У в качестве субстратов, путем сопряжения с системой пируваткиназа/лактатдегидрогеназа (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). В указанном анализе окисление НАДН (соответственно, уменьшение при A340 нм) непрерывно отслеживали спектрофотометрически. Реакционная смесь (100 мкл) содержала PDGFRB (DeCode, 15,7 нМ), поли-Е4У (2,5 мг/мл), MgCl₂ (10 мМ), пируваткиназу (4 единицы),
 45 лактатдегидрогеназу (0,7 единиц), фосфоенолпируват (1 мМ) и НАДН (0,28 мМ) и АТФ (500 мкМ) в 90 мМ Tris-буфере, содержащем 0,2% октил-глюкозид и 1% ДМСО, при pH 7,5. Реакцию ингибирования начинали путем смешивания серийных разведений экспериментального соединения с описанной выше реакционной смесью. Поглощение

при 340 нм отслеживали непрерывно в течение 4 часов при 30°C на планшет-ридере PoIarstar Optima или Synergy 2. Скорость реакции рассчитывали в интервале времени 1,5-2,5 ч. Процент ингибирования получали посредством сравнения скорости реакции со скоростью для контроля (т.е. без экспериментального соединения). Значения IC₅₀

вычисляли на основе совокупности значений процента ингибирования, определенных для диапазона концентраций ингибитора с применением рутинных программных операций, реализуемых в пакете программного обеспечения GraphPad Prism.

Последовательность киназы uPDGFR β (остатки 557-1106), используемой для скрининга (Seq ID No. 3)

```

10  QKKP RYEIRW  KVIE SVSSDG  HEYI YVDPMQ  LPYDSTWELP
      RDQLVLGRTL GSGAFGQVVE  ATAHGLSHSQ  ATMKVAVKML
      KSTARSSKQ  ALMSELKIMS HLGPHLNVVN  LLGACTKGGP
15  IYIITEYCRY  GDLVDYLHRN  KHTFLQHHSD KRRPPSAELY
      SNALPVGLPL  PSHVSLTGE  SDGGYMDMSK DESVDYVPML
      DMKGDVKYAD  IESSNYMAPY  DNYVPSAPER  TCRAT LINES
      PVLSYMDLVG FSYQVANGME  FLASKNCVHR  DLAARNVLIC
20  EGKLVKICDF  GLARDIMRDS NYISKGSTFL  PLKWMAPESI
      FNSLYTTLSL VWSFGILLWE  IFTLGGTPYP ELPMNEQFYN
      AIKRGYRMAQ PAHASDEIYE  IMQKCWEEKF  EIRPPFSQLV
      LLLERLLGEG  YKKKYQQVDE  EFLRSDHPAI  LRSQARLPGF
25  HGLRSPLDTS SVLYTAVQPN  EGDNDYIPL  PDPKPEVADE
      GPLEGSPSLA  SSTLNEVNTS STISCDSPLE PQDEPEPEPQ
      LELQVEPEPE  LEQLPDSGCP  APRAEAEDSF

```

L

[0380] С применением описанных выше ферментативных протоколов было показано, что соединения формулы I являются ингибиторами в анализах для измерения киназной активности киназы uFMS, киназы uKIT или киназы uPDGFR β , как показано ниже в таблице 1.

Таблица 1. Активность соединений формулы Ia в ферментативных анализах киназы c-FMS, киназы c-KIT или киназы PDGFR β .

Пример	uFMS	uKIT	uPDGFR β
1	++++	H/T	+++
2	++++	++++	+++
3	++++	++++	++++
4	++++	++	++
5	++++	H/T	+++
6	++++	+	+
7	+++	+	+
8	+++	H/T	+
9	++++	+++	++
10	++++	+	+

5

10

15

20

25

30

35

40

45

11	++++	++++	+++
12	++++	+++	++
13	++++	++++	+++
14	++++	H/T	++
15	+++	H/T	+
16	++++	+++	+++
17	+++	++	+
18	++++	++	++
19	++++	+++	+++
20	+++	H/T	+
21	+++	H/T	+
22	++++	+++	++
23	++++	+	+
24	++++	++	+
25	+++	H/T	+
26	++++	++	++
27	+	+	+
28	++	+	+
29	+++	+	+
30	++	+	+
31	++++	++++	++++
32	++++	++++	+++
33	++++	++	+++
34	++++	++	++
35	++++	++	+++
36	++++	++	++
37	++++	+++	+++
38	++++	+++	++++
39	++++	+	+
40	++++	++	++
41	++++	+	+
42	++++	++	++

5

10

15

20

25

30

35

40

45

43	++++	+++	++
44	++++	+	+
45	++++	+++	+++
46	++++	+++	++
47	++++	++++	+++
48	++++	++++	H/T
49	+++	+	+
50	++	+	H/T
51	++++	++	+
52	++++	++	+
53	+++	++	+
54	++++	++	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	++++	+	+
58	++++	+	+
59	+++	++	H/T
60	++++	+	+
61	++++	+	+
62	++++	++++	++++
63	++++	++	++
64	++++	++++	+++
65	++++	++++	++
66	++++	++	+
67	++++	++++	+++
68	++++	++	++
69	++++	++	++
70	++++	+	++
71	++++	+	+
72	++++	+	++
73	++++	+	++
74	++++	++++	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

45

75	++++	++	++
76	++++	+	+
77	++++	++	+
78	++++	++	+
79	+++	+	+
80	++++	++	H/T
81	+++	+	+
82	++	+	+
83	++++	+	+
84	++++	++	++
85	+++	+	+
86	++++	+	+
87	++++	++	++
88	++++	+++	++
89	+++	+	+
90	+++	+	+
91	++++	+++	++
92	++++	++	++
93	+++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	+++	+	+
97	+++	++	+
98	++	+	+
99	++++	+	++
100	++++	+++	+
101	++++	++	++++
102	++++	++	++
103	+++	+	++
104	++++	+	+
105	++++	++	++
106	++++	++	+

5

10

15

20

25

30

35

40

45

107	+++	+	+
108	+++	+	+
109	++++	++	++
110	+++	+	+
111	++++	++	H/T
112	++++	++	H/T
113	++++	+	+
114	++++	+++	H/T
115	+++	+	H/T
116	++++	+++	+++
117	++++	+++	++
118	++++	+++	++
119	++++	++	+
120	++++	+	+
121	++++	++	H/T
122	+++	+	H/T
123	++++	++	++
124	++++	+	+
125	++++	+	+
126	++++	++	+++
127	++++	++	++
128	++	+	H/T
129	+++	+	H/T
130	+++	+	+
131	++++	+	+
132	++++	+	++
133	++++	+++	H/T
134	+++	+	+
135	+++	+	+
136	++	+	+
137	+++	+	+
138	++	+	+

5

10

15

20

25

30

35

40

45

139	++	+	+
140	++++	+++	++
141	+++	+	+
142	+++	++	H/T
143	+++	++	H/T
144	++++	++	H/T
145	+++	+	+
146	++++	+	++
147	++++	+	+
148	++++	+++	+
149	++++	++	++
150	++++	+++	++
151	++++	+	+
152	++++	+	+
153	++++	+++	+++
154	++++	+	++
155	++++	++	+
156	+++	++	+
157	+++	++	++
158	+++	+	++
159	+++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+++	++
163	+++	++	+
164	++++	+	+
165	++++	++	+++
166	++++	++	++
167	+++	+	+
168	++++	++	++
169	++++	+	+
170	++++	++	+

171	++++	+	+
172	++++	++	+
173	+++	+	+
174	+++	++	+
175	++++	++	++
176	+++	+	+

Н/Т: не тестировалось; +: $IC_{50} > 1$ мкМ; ++: $0,1 \text{ мкМ} < IC_{50} \leq 1 \text{ мкМ}$; +++: $0,01 \text{ мкМ} < IC_{50} \leq 0,1 \text{ мкМ}$; ++++: $IC_{50} \leq 0,01 \text{ мкМ}$

Культура клеток М-NFS-60

[0381] Клетки М-NFS-60 (кат. №CRL-1838) получали из банка культур American Type Culture Collection (ATCC, Манассас, Виргиния). Вкратце, клетки культивировали в суспензии на среде RPMI 1640 с добавлением 10% охарактеризованной фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния), 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола и 20 нг/мл рекомбинантного колониестимулирующего фактора макрофагов мыши (M-CSF) при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Клеткам позволяли размножаться до достижения плотности насыщения, после чего их пересевали или собирали для использования в анализах.

Анализ пролиферации клеток М-NFS-60

[0382] Серийные разведения экспериментального соединения распределяли в 384-луночный черный планшет с прозрачным дном (Corning, Корнинг, Нью-Йорк). Добавляли по 2500 клеток в 50 мкл полной ростовой среды на лунку. Планшеты инкубировали в течение 67 ч при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. В конце периода инкубации в каждую лунку добавляли по 10 мкл 440 мкМ раствора резазурина (500 (Sigma, Сент-Луис, Миссури) в ФСБ и инкубировали в течение дополнительных 5 ч при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Планшеты считывали на ридере Synergy2 (Biotek, Винуски, Вермонт) с возбуждением на 540 нМ и эмиссией на 600 нМ. Значения IC_{50} вычисляли на основе совокупности значений процента ингибирования, определенных для диапазона концентраций ингибитора, с применением рутинных программных операций, реализованных в пакете программного обеспечения GraphPad Prism.

Культура клеток ТНР-1

[0383] Клетки ТНР-1 (кат. №TIB-202) получали из ATCC. Вкратце, клетки культивировали на RPMI 1640 с добавлением 10% охарактеризованной фетальной бычьей сыворотки, 1% пирувата натрия, 1% пенициллина-стрептомицина-глутамин (ПСГ) и 55 мкМ 2-меркаптоэтанола (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) при 37°C, 5% CO₂, влажности 95%. Клеткам позволяли размножаться до достижения 70-95% конфлуэнтности после чего их пересевали или собирали для использования в анализах.

Анализ фосфо-FMS методом ИФА ELISA

[0384] Серийные разведения экспериментального соединения разбавляли 1:100 средой для анализа (RPMI 1640 с добавлением 10% охарактеризованной фетальной бычьей сыворотки) в 96-луночном черном планшете с прозрачным дном (Corning, Корнинг, Нью-Йорк). В отдельный 96-луночный черный планшет с прозрачным дном добавляли по 150000 клеток ТНР-1 на лунку в 100 мкл среды для анализа. Затем к клеткам добавляли 50 мкл разбавленного соединения. Планшеты инкубировали в течение 4

часов при 37°C, 5% CO₂, влажности 95%. В конце периода инкубации клетки стимулировали 50 мкл 100 нМ раствора рекомбинантного М-CSF человека (кат. №216-МС, R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота) в среде для анализа и планшеты инкубировали в течение 5 минут при 37°C, 5% CO₂, влажности 95%. Получали лизаты и использовали их для проведения ИФА ELISA фосфо-FMS согласно описанию производителя (кат. №DYC3268, R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота). Для вычисления значений IC₅₀ на основе полученных в ходе анализа ELISA данных использовали GraphPad Prism.

Анализ остеокластов с тартрат-устойчивой кислотой Фосфатазой

[0385] Серийные разведения экспериментального соединения распределяли в 384-луночный черный планшет с прозрачным дном (Nalge Nunc International, Рочестер, Нью-Йорк). Соединение разбавляли добавлением среды DMEM с 10% охарактеризованной фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Разбавленное соединение переносили в 384-луночный черный планшет с прозрачным дном. Добавляли по 2500 предшественников остеокластов (Lonza, Уокервилль, Мэриленд) на лунку в ростовой среде, содержащей лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) и М-CSF (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота). Планшеты инкубировали в течение 7-14 дней при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95% для обеспечения дифференцировки предшественников остеокластов. В конце периода инкубации 10 мкл супернатанта из каждой лунки переносили в прозрачный 384-луночный планшет. Активность тартрат-устойчивой кислотой фосфатазы в образцах супернатанта определяли с применением набора для анализа кислотной фосфатазы (Sigma, Сент-Луис, Миссури). Поглощение измеряли при 550 нм с применением планшет-ридера. Данные анализировали с применением программного обеспечения Prism (Graphpad, Сан-Диего, Калифорния) для вычисления значений IC₅₀.

[0386] Было продемонстрировано, что соединения формулы I представляют собой функциональные ингибиторы в одном или нескольких описанных выше клеточных анализах, как показано в таблице 2.

Таблица 2. Ингибирующие эффекты соединений формулы I против M-NFS-60, THP-1 и остеокластов

Пример	Пролиферация клеток M-NFS- 60	Анализ остеокластов	Ингибирование pFMS в клетках THP-1
1	++++	++++	++++
2	++++	++++	++++
3	++++	++++	++++
4	++++	++++	+++
5	++++	++++	Н/Т
6	+++	++++	++++
7	++	+++	+++
8	+++	+++	+++
9	++++	++++	++++
10	+++	++++	++++
11	++++	++++	+++
12	++++	++++	+++
13	++++	++++	++++
14	++++	+++	Н/Т
15	+++	+++	+++
16	++++	++++	++++
17	+++	+++	+++
18	++++	++++	++++
19	++++	++++	++++
20	+	Н/Т	Н/Т
21	++	Н/Т	Н/Т
22	+++	++++	Н/Т

5

10

15

20

25

30

35

40

45

23	+++	++++	++++
24	+++	++++	++++
25	++	H/T	H/T
26	++++	++++	+++
27	+	H/T	H/T
28	+	H/T	H/T
29	++	H/T	H/T
30	+	H/T	H/T
31	++++	++++	+++
32	+++	++++	++++
33	+++	++++	+++
34	+++	++++	+++
35	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++
37	+++	++	H/T
38	+++	+++	+++
39	+++	+++	+++
40	+++	++++	++++
41	+++	++++	++++
42	+++	++++	++++
43	+++	+++	+++
44	+++	++++	++++
45	+++	++++	++++
46	+++	H/T	H/T
47	+++	+++	+++
48	+++	+++	++++
49	+	++	++
50	+	H/T	H/T
51	+++	++++	++++
52	++++	++++	++++
53	+++	++++	++++
54	++++	++++	++++

5

10

15

20

25

30

35

40

45

55	++++	++++	+++
56	++++	+++	++++
57	+++	++++	++++
58	+++	++++	+++
59	+++	H/T	H/T
60	+++	+++	++++
61	+++	++++	++++
62	++++	++++	H/T
63	++++	++++	H/T
64	++++	+++	H/T
65	++++	++++	H/T
66	+++	++++	++++
67	++++	++++	H/T
68	+++	++++	H/T
69	++++	+++	+++
70	+++	++++	+++
71	+++	++++	+++
72	+++	++++	++++
73	+++	++++	++++
74	++++	+++	H/T
75	++++	++++	++++
76	+++	+++	++++
77	++++	++++	++++
78	++++	++++	++++
79	+++	++++	++++
80	++++	+++	++++
81	+++	+++	+++
82	+	++	H/T
83	+++	+++	++
84	++++	++++	++++
85	++	+++	H/T
86	++++	+++	++++

5

10

15

20

25

30

35

40

45

87	++++	++++	H/T
88	++++	++++	H/T
89	+++	+++	H/T
90	+	+++	H/T
91	++++	++++	++++
92	++++	++++	++++
93	+++	++++	++++
94	+++	+++	H/T
95	++	+++	H/T
96	+	++	H/T
97	+++	+++	+++
98	+	++	H/T
99	+++	+++	++++
100	+++	++++	H/T
101	++++	+++	H/T
102	++++	+++	H/T
103	+++	+++	++++
104	++++	++++	++++
105	+++	++++	H/T
106	++++	++++	H/T
107	++	+++	+++
108	+	+++	H/T
109	++++	+++	H/T
110	++	+++	H/T
111	++++	++++	H/T
112	++	+++	H/T
113	+++	++++	+++
114	+++	++++	H/T
115	++	+++	H/T
116	+++	+++	H/T
117	+++	+++	H/T
118	+++	+++	H/T

119	+++	+++	+++
120	+++	+++	+++
121	+++	++++	H/T
122	++	+++	H/T
123	+++	++++	+++
124	+++	+++	+++
125	++	++++	+++
126	+++	++++	+++
127	+++	++++	+++
128	+	++	H/T
129	++	+++	H/T
130	+++	+++	++++
131	+++	+++	++++
132	+++	++++	++++
133	++++	+++	H/T
134	++	+++	H/T
135	+++	++++	+++
136	++	++	H/T
137	++	+++	H/T
138	++	+++	H/T
139	++	+++	H/T
140	++++	+++	++++
141	++	+++	H/T
142	++	+++	H/T
143	++	+++	H/T
144	++++	++++	H/T
145	++++	++++	++++
146	++++	+++	+++
147	+++	+++	H/T
148	++++	+++	H/T
149	+++	+++	H/T
150	++++	+++	H/T

	151	++++	++++	++++
	152	++++	+++	+++
5	153	++++	++++	H/T
	154	+++	+++	+++
	155	+++	+++	H/T
	156	++	+++	H/T
10	157	++	+++	H/T
	158	+++	+++	+++
	159	+++	+++	++++
	160	++++	+++	++++
15	161	+++	+++	+++
	162	++++	+++	H/T
	163	+++	+++	H/T
	164	++++	+++	++++
20	165	+++	+++	+++
	166	+++	+++	H/T
	167	++	++	+++
25	168	+++	+++	H/T
	169	+++	+++	++++
	170	++++	++++	+++
	171	+++	+++	+++
30	172	+++	++++	++++
	173	+++	+++	++++
	174	+++	+++	+++
35	175	+++	+++	+++
	176	+	+++	+++

H/T: не тестировалось; +: $IC_{50} > 1$ мкМ; ++: $0,1 \text{ мкМ} < IC_{50} \leq 1$ мкМ; +++: $0,01 \text{ мкМ} < IC_{50} \leq 0,1$ мкМ; ++++: $IC_{50} \leq 0,01$ мкМ

40 Анализ синтеза мРНК cFOS в модели фармакодинамики c-FMS в селезенке мышей [0387] Для изучения модуляции активности FMS in vivo соединениями формулы I образцы селезенки самок мышей DBA/1 собирали и анализировали стимулированный М-CSF синтез мРНК cFOS. Вкратце, самки мышей Taconic DBA/1BO J Vom Тас возрастом 6-7 недель получали лечение в виде однократной пероральной дозы (через зонд) либо
45 основы, либо соединения. Собирали образцы плазмы и крови от четырех мышей в каждый из перечисленных моментов времени: через 2, 4, 6, 8, 12, 18 и 24 ч после дозирования. За 15 минут до умерщвления, всем мышам инъецировали в/в 1 мкг (в фиксированном объеме 100 мкл) М-CSF. М-CSF, рекомбинантный

колониестимулирующий фактор макрофагов мыши (гомодимер массой 36,4 кДа, $\geq 98\%$ чистоты) получали от Gibco. Все процедуры в указанном эксперименте проводили в соответствии со всеми законами, правилами и руководящими принципами Национальных институтов здоровья (НИН). Уровни мРНК cFOS в экстрактах селезенки определяли с применением набора для количественной ПЦР с обратной транскриптазой от Life Technologies. Уровни ингибиторов FMS в плазме определяли при помощи масс-спектрометрического анализа. Степень ингибирования FMS сравнивали с наблюдаемыми показателями снижения уровней мРНК cFOS в образцах селезенки получавших лечение животных по сравнению с животными, получавшими основу.

[0388] В указанной модели примеры 6, 10, 55, 99, 120, 123, 130, 152 и 160 обеспечивали $\geq 50\%$ ингибирование уровней мРНК cFOS до 8 ч после введения дозы 30 мг/кг.

Модель метастатического рака кости с перитибиальным имплантированием PC-3

[0389] Для оценки противораковой активности соединений формулы I in vivo использовали модель инвазивного рака кости с перитибиальным инъецированием PC-3 M-luc. Вкратце, клетки PC-3 M-luc получают от Xenogen Corporation (Caliper Life Sciences) и размножают с применением среды MEM, модифицированной L-глутамином (Cell Gro® #10-045-CV), с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% пенициллина-стрептомицина-глутамин, 1% заменимых аминокислот и 1% витаминов MEM в атмосфере 5% CO₂ при 37°C. Самцов мышей «nude» возрастом 6-7 недель (CrI:NU-Foxn1nu) получают от Charles River Laboratories. На 0 день экспериментальным мышам с помощью инсулинового шприца с фиксированной иглой 28 калибра имплантируют перитибиально по 1×10^6 клеток/мышь (0,1 мл). Иглу вводят в лодыжку между большой берцовой костью и малой берцовой костью до тех пор, пока срез иглы не достигнет приблизительно половины расстояния между коленом и лодыжкой. Лечение начинают на 0 день. Животных дозируют через желудочный зонд дважды в сутки на протяжении исследования. Все процедуры в указанном эксперименте проводятся в соответствии со всеми законами, правилами и руководящими принципами Национальных институтов здоровья (НИН). Когда первичная опухоль достигает размера приблизительно 800 мг, выполняют ex-vivo компьютерную микротомографию фиксированных содержащих опухоли образцов задних конечностей с помощью сканера для компьютерной микротомографии мелких животных GE RS150 с использованием следующих настроек:

Напряжение рентгеновской трубки = 70 кВп

Ток рентгеновской трубки = 25 мА

Время экспозиции = 20 мс

Количество фреймов = 500

Угловое приращение между фреймами = 0,4о

Число усреднений на фрейм = 2

Метод регистрации = метод Паркера

[0390] Затем изображения реконструируют в высоком разрешении (100 мкм; изотропное). Для определения контуров очагов поражения в задних конечностях используют объемную визуализацию изоповерхности. Для согласованного отображения изоповерхности разных анатомических сайтов и образцов используется постоянный порог. Очагам поражения в правой задней конечности присваивают показатели 0, 1, 2, 3, или 4 на основании количественной оценки величины поражения следующим образом:

0: Нормальная кость

1: Минимальные очаги поражения. Некоторая шероховатость изоповерхности. Небольшие участки видимой резорбции кости.

2: Мягкое поражение. Более многочисленные очаги поражения. Значительная шероховатость изоповерхности. Видимые полнослойные очаги поражения.

3: Умеренное поражение. Полнослойные очаги поражения большего размера и более многочисленные.

5 4: Выраженное поражение. Многочисленные полнослойные очаги поражения большего размера. Значительная деформация сохранившейся структуры. Выраженная утрата костной ткани.

Интрацеребровентрикулярное имплантирование U251 мышам

[0391] Для оценки противораковой активности соединений формулы I *in vivo* в комбинации с фракционированным локализованным облучением головы используют модель ортотопической глиомы человека U251-luc (Luc) на самках аутбредных *nu/nu* мышей. Вкратце, клетки U251 получают от АТСС и модифицируют для экспрессирования люциферазы. Клетки культивируют на среде RPMI 1640 с добавлением 10% ФБС и 1% ПСГ. Условия культивирования поддерживаются с помощью инкубатора с атмосферой 15 5% CO₂ и температурой 37°C. Для данного исследования используют самок мышей «nude» от Harlan (Hsd:AthymicNude-Foxlnu) возрастом 8-9 недель. Экспериментальным животным интракраниально имплантируют клетки U251-luc (LucmCherry). Вкратце, животным инъектируют подкожно 5 мг/кг карпрофена и анестезируют 2% изофлурана в воздухе. Затем животных фиксируют в стереотаксической раме (ASI Instruments, Inc.) и просверливают отверстие на 2 мм правее и латеральнее, и на 1 мм антериальнее 20 венечного шва. Суспензию клеток (помещенных на водный лед) тщательно перемешивают и набирают в шприц объемом 50 мкл. Иглу шприца располагают над центром трепанационного отверстия и погружают на 3 мм в головной мозг, затем вытягивают на 1 мм для получения «резервуара» для размещения суспензии клеток. 25 Затем 10 мкл суспензии клеток (1×10⁶ клеток/мышь) медленно инъектируют в ткань головного мозга. Прогрессию опухоли отслеживают с помощью биоллюминесцентной визуализации *in vivo*, выполняемой с применением системы оптической визуализации IVIS 50 (Xenogen, Аламеда, Калифорния). Биоллюминесцентные изображения для оценки опухолевой нагрузки получают через определенные интервалы времени. Все процедуры 30 в указанном эксперименте проводятся в соответствии со всеми законами, правилами и руководящими принципами Национальных институтов здоровья (NIH). Лечение начинают, когда среднее значение сигнала биоллюминесценции от головного мозга для всех групп в указанном эксперименте составляет ~1,3×10⁹ фотонов в секунду (как правило, через 9 дней после имплантации). Все мыши получают дозу излучения 2 Гр ежедневно на протяжении пяти последовательных дней из облучателя RadSource RS-2000. Кроме того, мышей дозируют экспериментальным соединением через желудочный зонд или, необязательно, совместно вводят бевацизумаб посредством инъекции в 35 хвостовую вену. Биоллюминесцентные изображения для оценки опухолевой нагрузки получают обычно на 8, 10, 14, 17, 21, 22, 24, 28 и 35 день после имплантации. Для каждого измерения каждой мыши инъектировали подкожно 150 мг/кг D-люциферина (Promega) и проводили визуализацию через 10 минут после инъекции. Изображения анализируют с применением программного обеспечения Living Image (Xenogen, Аламеда, Калифорния). Вычисляют биоллюминесцентный (BLI) сигнал в головном мозге в фиксированной 40 области наблюдения (ROI) для оценки опухолевой нагрузки. Средний BLI-сигнал для каждой группы сравнивают с контролем-основой для определения благоприятного терапевтического эффекта. Через 28 дней после первого облучения мышей умерщвляли путем избыточного воздействия диоксидом углерода для получения крови и головного мозга. Цельную кровь собирают посредством терминальной пункции сердца и помещают

в пробирки Microtainer® с EDTA. Головной мозг вырезают и помещают в 10% нейтральный буферный раствор формалина.

Модель интракраниального имплантата GL261

[0392] Для оценки противораковой активности соединений формулы I *in vivo* применяют интракраниальную имплантацию клеток глиомы мыши GL261-luc2. Вкратце, клетки GL261-luc2 получают от Caliper Life Sciences, Inc и размножают на модифицированной до Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 10% ФБС и 1% ПСГ. Условия культивирования поддерживали в инкубаторе с атмосферой 5% CO₂ и температурой 37°C. После размножения клетки ресуспендировали с применением бессывороточной среды для получения концентрации 1×10⁸ клеток/мл. 6-7-недельным самкам мышей C57BL/6J-Tyrc-2J/J от Jackson Labs на 0 день интракраниально имплантируют клетки GL261-luc2. Для проведения асептической хирургической имплантации животным инъецируют подкожно 5 мг/кг карпрофена, анестезируют с применением 2% изофлурана в воздухе. Затем животных фиксируют в стереотаксической раме (ASI instruments, Inc.) и просверливают отверстие на 2 мм левее латеральное и на 1 мм anteriальное венечного шва. Суспензию клеток (помещенных на водный лед) тщательно перемешивают и набирают в шприц объемом 50 мкл. Иглу шприца располагают над центром трепанационного отверстия и погружают на 3 мм в головной мозг, затем вытягивают на 1 мм для получения «резервуара» для размещения суспензии клеток. Затем 10 мкл суспензии клеток (1×10⁶ клеток/мышь) медленно инъецируют в ткань головного мозга. Прогрессию опухоли отслеживают с помощью биолюминесцентной визуализации *in vivo*, выполняемой с применением системы оптической визуализации IVIS 50 (Xenogen, Аламеда, Калифорния). Биолюминесцентные изображения для оценки опухолевой нагрузки получают через определенные интервалы времени. Количество излучаемого опухолью света после системной инъекции D-люциферина предположительно коррелирует размером опухоли. Каждой мыши инъецировали интраперитонеально (и/п) 150 мг/кг D-люциферина и проводили визуализацию в положении пронации через 10 минут после инъекции. Используют средний или незначительный биннинг при считывании с ПЗС-микросхемы, и время воздействия корректируют (от 10 секунд до 1 минуты), чтобы получить по меньшей мере нескольких сотен импульсов от опухолей и избежать насыщения ПЗС-микросхемы. Изображения анализируют с применением программного обеспечения Living Image (Xenogen, Аламеда, Калифорния). Каждый уникальный сигнал обводят вручную и отмечают группу и порядковый номер мыши. Лечение экспериментальным соединением через желудочный зонд начинают, когда среднее сигнала биолюминесценции от головного мозга для всех групп в указанном эксперименте составляет 280×10⁶ фотонов в секунду. Все процедуры в указанном эксперименте проводятся в соответствии со всеми законами, правилами и руководящими принципами Национальных институтов здоровья (NIH). В конце исследования всех мышей умерщвляли путем избыточного воздействия диоксидом углерода для получения крови и головного мозга. Цельную кровь собирают посредством терминальной пункции сердца и помещают в пробирки Microtainer® с EDTA. Головной мозг вырезают и помещают в 10% нейтральный буферный раствор формалина.

Исследование на ксенотрансплантатах MDA-MB-231

[0393] Для оценки противораковой активности соединения формулы I *in vivo* используют ксенотрансплантат карциномы молочной железы человека MDA-MB-231-luc-D3H2LN. Вкратце, клетки MDA-MB-231-luc-D3H2LN получают от Xenogen и

размножают на минимальной эссенциальной среде (MEM) с EBSS, модифицированной 1% L-глутамина, с добавлением 10% ФБС, 1% ПСГ, 1% заменимых аминокислот и 1% пирувата натрия. Условия культивирования поддерживают в инкубаторе в атмосфере 5% CO₂ при 37°C. Клетки собирают и ресуспендируют с применением 50%

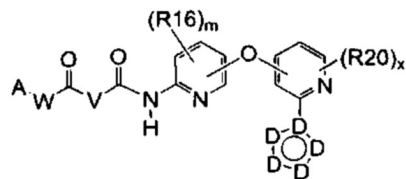
бессывороточной среды и 50% Matrigel[®] с получением базовой концентрации 5×10⁶ клеток/мл.

[0394] 6-7 недельным самкам мышей C.B-17/IcrHsd-PrkdcscidLystbg инъектируют подкожно 200 мкл суспензии клеток чуть ниже правой подмышечной впадины. Все процедуры в указанном эксперименте проводятся в соответствии со всеми законами, правилами и руководящими принципами Национальных институтов здоровья (НИН). Лечение начинают, когда средняя опухолевая нагрузка составляет приблизительно 150 мг. Всех мышей дозируют экспериментальным соединением через желудочный зонд. Показатели массы тела и измерения опухолей регистрируют три раза в неделю. Опухолевую нагрузку (мг) оценивают на основе измерений, выполненных калипером, по формуле для объема вытянутого эллипсоида при заданной единичной плотности: Опухолевая нагрузка (мг) = (L×W²)/2, где L и W представляют собой, соответственно, измерения в ортогональных плоскостях длины и ширины опухолей (мм). Основным конечным показателем для оценки эффективности представлен %T/C. %T/C определен как медианная опухолевая масса в экспериментальной группе, разделенная на медианную опухолевую массу контрольной группы × 100. При выходе животных из исследования выполняют биолюминесцентную визуализацию ex vivo с применением системы оптической визуализации IVIS 50 (Xenogen, Аламеда, Калифорния). Животным инъектируют и/п 150 мг/кг D-люциферина (Promega) и умерщвляют через 10 минут после инъекции. Первичную опухоль извлекают и мгновенно замораживают для будущих анализов; мышью вскрывают и проводят визуализацию в положении супинации. Используют значительный биннинг при считывании с ПЗС-микросхемы; время воздействия корректируют (1-2 минуты), чтобы получить по меньшей мере несколько сотен импульсов от опухолей и избежать насыщения ИС на ПЗС. Изображения анализируют с применением программного обеспечения Living Image (Xenogen, Аламеда, Калифорния). Каждый уникальный сигнал обводят вручную и отмечают группу и порядковый номер мыши. Общий BLI-сигнал сопоставляют с размером опухоли и сравнивают с контролем-основой для определения благоприятного эффекта лечения.

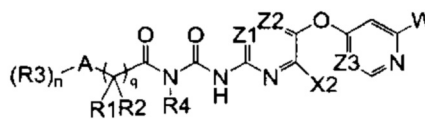
[0395] Соединения со структурой, аналогичной определенным соединениям формулы I, были ранее описаны в WO 2010/051373 как ингибиторы киназ cMET, c-KIT, KDR, c-FMS и PDGFRa/b, в частности, в примерах 44 и 56, цитируемых в WO 2010/051373. Указанные соединения были описаны как часть более широкого класса объектов, определяемого формулой If. Указанные соединения согласно WO 2010/051373 отличаются от соединений согласно настоящему изобретению (формула I) присутствием ароматического «А»-фрагмента, выбранного из группы, состоящей из инданила, тетрагидронафтила, тиенила, фенила, нафтила, пиразинила, пиридазинила, триазинила, пиридинила и пиримидинила. Соединения согласно настоящему изобретению содержат А-фрагмент, который необязательно замещен алкилом, циклоалкилом или неароматическим гетероциклом.

[0396] Неожиданным образом было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению, включающие только неароматические «А»-фрагменты, часто проявляют значительно большую селективность в отношении киназ, чем примеры 44 и 56 из WO 2010/051373, в частности, в отношении киназы c-FMS. Помимо улучшенного профиля селективности, неожиданным образом обеспечиваемого заменой А-фрагмента

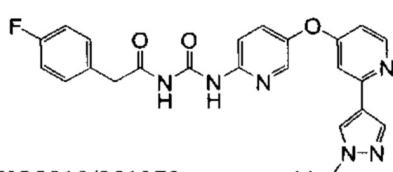
согласно настоящему изобретению на неароматическую группу, профиль селективности в отношении киназы с-FMS многих соединений согласно настоящему изобретению дополнительно улучшен в результате открытия дополнительных оптимальных заместителей в положении X2 и положении W формулы I.



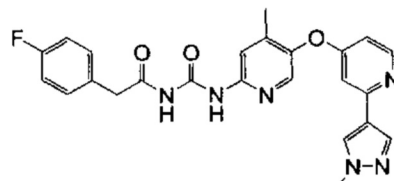
WO2010/051373, формула If



Настоящее изобретение, формула I

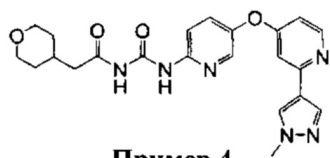


WO2010/051373, пример 44

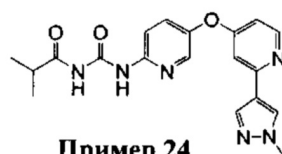


WO2010/051373, пример 56

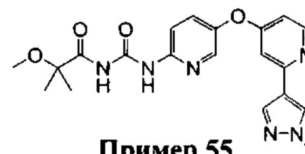
[0397] Сравнительные данные для примеров 44 и 56 из WO 2010/051373 и типовых соединений согласно настоящему изобретению приведены снизу в таблице 3 наряду с химической структурой. Как видно по элементам 1 и 2 таблицы 3, два примера из WO 2010/051373 являются высокоэффективными ингибиторами киназы с-FMS, однако они всего в 4,7-6,8 раз более эффективны против uFMS, чем против нефосфорилированной киназы KIT (uKIT) и всего в 2-8 раз более эффективны против uFMS, чем против нефосфорилированной киназы PDGFR-β (uPDGFR-β). Элемент 3 таблицы 3 показывает, что пример 4 согласно настоящему изобретению улучшает селективность в отношении uFMS относительно uKIT и uPDGFR приблизительно 20-кратно, по сравнению с 4,7-8-кратным повышением для элемента таблицы 1. Единственное различие в структуре между элементами 1 и 3 заключается в природе фрагмента А. Элементы 4 и 5 таблицы 3 также показывают, что более короткие алкильные «А»-фрагменты неожиданным образом обеспечивают еще большую селективность в отношении FMS, проявляя в 50-260 раз большую эффективность в отношении uFMS относительно uKIT, и более чем в 200 раз большую эффективность в отношении uFMS относительно киназы uPDGFR. Элементы таблицы 6-7 таблицы 3 показывают, что введение неводородного заместителя в положение X2 формулы I дополнительно повышает селективность в отношении киназы uFMS, по сравнению с элементами 3 и 4, соответственно. Указанное открытие не следует из WO 2010/051373, согласно которому только пример, имеющий формулу If с неводородным фрагментом R16 (пример 56, таблица 3, элемент 2), проявлял практически идентичную примеру 44 из WO 2010/051373 (элемент 1 таблицы 3) селективность в отношении uKIT. Элементы 8-11 таблицы 3 показывают, что W-фрагменты, не являющиеся пиразольными, также неожиданным образом обеспечивают повышенную селективность в отношении киназы uFMS в присутствии некоторых заместителей в положениях А и X2 формулы I. Указанное дополнительное новое открытие не могло быть выведено из WO 2010/051373, куда включены только пиразолы в качестве действующих образцов. Примеры 3-11 также показывают, что соединения формулы I сохраняют высокую селективность относительно cMET и KDR-киназы. В совокупности эти результаты подтверждают, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют неожиданные свойства селективных ингибиторов FMS-киназы, несмотря на их сходство с соединениями согласно WO 2010/051373.



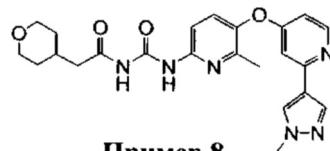
Пример 4



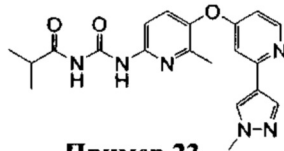
Пример 24



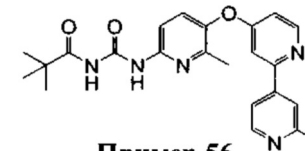
Пример 55



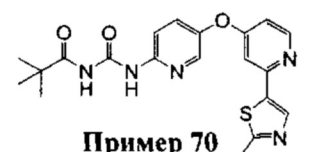
Пример 8



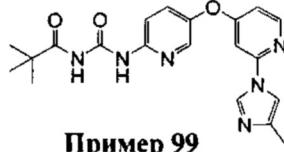
Пример 23



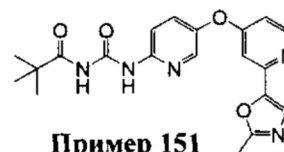
Пример 56



Пример 70



Пример 99



Пример 151

Таблица 3.

Элемент	Соединение	IC ₅₀ (нМ)				
		uFMS	uKIT	uPDGFRβ	cMET	KDR
1	WO2010/051373, пример 44	3	14	24	558	2400
2	WO2010/051373, пример 56	4	27	8	1400	1600
3	Пример 4	8	165	168	>5000	>3300
4	Пример 24	4	215	>3300	Н/Т	>3300
5	Пример 55	5	1300	1100	>5000	>3300
6	Пример 8	12	1700	1600	Н/Т	>3300
7	Пример 23	5	1100	>3300	>5000	>3300
8	Пример 56	4	3100	2800	>5000	>3300
9	Пример 70	4	2600	922	>5000	>3300
10	Пример 99	4	4000	366	>5000	>10 000
11	Пример 151	5	2100	2300	>5000	>3300

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Flynn, Daniel L./Флинн, Даниэль Л.

Caldwell, Timothy Malcolm/ Колдуэлл, Тимоти Малкольм

Kaufman, Michael D./Кауфман, Майкл Д.

Patt, William C./Патт, Уильям С.

Samarakoon, Thiwanka/Самакарун, Тиванка

Vogeti, Lakshminarayana/ Вогети, Лакшминараяна

Yates, Karen M./Йейтс, Карен М.

<120> N-ACYL-N'-(PYRIDIN-2-YL) UREAS AND ANALOGS EXHIBITING ANTI-CANCER AND ANTI-PROLIFERATIVE ACTIVITIES/N-АЦИЛ-N'-(ПИРИДИН-2-ИЛ) КАРБАМИДЫ

И ИХ АНАЛОГИ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОРАКОВУЮ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ

<130> DECP-063/01US 313114-2335

<150> US 61/789971

<151> 2013-03-15

<160> 3

<170> PatentIn, версия 3.5

<210> 1

5 <211> 435

<212> PRT/БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 1

10 Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile
1 5 10 15
Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu
20 25 30
Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly
35 40 45
15 Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala
50 55 60
Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met
65 70 75 80
Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu
20 85 90 95
Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu
100 105 110
Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr
115 120 125
25 Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala
130 135 140
Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val
145 150 155 160
Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser
30 165 170 175
Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val
180 185 190
Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu
195 200 205
35 Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln
210 215 220
Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg
225 230 235 240
Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys
40 245 250 255
Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr
260 265 270
Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu
275 280 285
45 Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr
290 295 300
Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro
305 310 315 320

Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr
325 330 335

Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met
340 345 350

5 Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln
355 360 365

Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg
370 375 380

10 Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser
385 390 395 400

Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys
405 410 415

Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr
420 425 430

15 Gln Phe Cys
435

<210> 2

<211> 676

<212> PRT/БЕЛЮК

20 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> uKit с присоединенным на N-конце GST

<400> 2

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu
25 1 5 10 15

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp
20 25 30

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe
35 40 45

30 Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser
50 55 60

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly
65 70 75 80

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Asp
35 85 90 95

Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu Thr
100 105 110

Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu Met Leu Lys Met Phe
115 120 125

40 Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn Gly Asp His Val Thr
130 135 140

His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp Val Val Leu Tyr Met
145 150 155 160

Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu Val Cys Phe Lys Lys
45 165 170 175

Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr Leu Lys Ser Ser Lys
180 185 190

Tyr Ile Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala Thr Phe Gly Gly Gly Asp

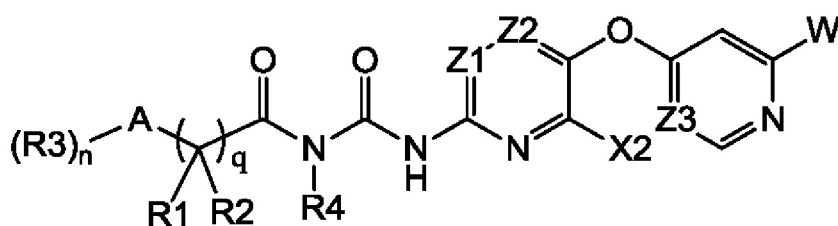
195 200 205
 His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg His Asn Gln Thr Ser Leu
 210 215 220
 Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val Leu Glu Glu Asn Leu Tyr
 5 225 230 235 240
 Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln
 245 250 255
 Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp
 260 265 270
 10 Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg
 275 280 285
 Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val
 290 295 300
 Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val
 15 305 310 315 320
 Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala
 325 330 335
 Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn
 340 345 350
 20 Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val
 355 360 365
 Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg
 370 375 380
 Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala
 25 385 390 395 400
 Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp
 405 410 415
 Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val
 420 425 430
 30 Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile
 435 440 445
 Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu
 450 455 460
 Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met
 35 465 470 475 480
 Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg
 485 490 495
 Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly
 500 505 510
 40 Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn
 515 520 525
 Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys
 530 535 540
 Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp
 45 545 550 555 560
 Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp
 565 570 575
 Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro

580 585 590
 Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp
 595 600 605
 Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile
 5 610 615 620
 Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
 625 630 635 640
 Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg
 645 650 655
 10 Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val
 660 665 670
 His Asp Asp Val
 675
 <210> 3
 15 <211> 550
 <212> PRT/БЕЖОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Gln Lys Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Lys Val Ile Glu Ser Val
 20 1 5 10 15
 Ser Ser Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp Pro Met Gln Leu Pro
 20 25 30
 Tyr Asp Ser Thr Trp Glu Leu Pro Arg Asp Gln Leu Val Leu Gly Arg
 35 40 45
 25 Thr Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Glu Ala Thr Ala His
 50 55 60
 Gly Leu Ser His Ser Gln Ala Thr Met Lys Val Ala Val Lys Met Leu
 65 70 75 80
 Lys Ser Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala Leu Met Ser Glu Leu
 30 85 90 95
 Lys Ile Met Ser His Leu Gly Pro His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu
 100 105 110
 Gly Ala Cys Thr Lys Gly Gly Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Tyr Cys
 115 120 125
 35 Arg Tyr Gly Asp Leu Val Asp Tyr Leu His Arg Asn Lys His Thr Phe
 130 135 140
 Leu Gln His His Ser Asp Lys Arg Arg Pro Pro Ser Ala Glu Leu Tyr
 145 150 155 160
 Ser Asn Ala Leu Pro Val Gly Leu Pro Leu Pro Ser His Val Ser Leu
 40 165 170 175
 Thr Gly Glu Ser Asp Gly Gly Tyr Met Asp Met Ser Lys Asp Glu Ser
 180 185 190
 Val Asp Tyr Val Pro Met Leu Asp Met Lys Gly Asp Val Lys Tyr Ala
 195 200 205
 45 Asp Ile Glu Ser Ser Asn Tyr Met Ala Pro Tyr Asp Asn Tyr Val Pro
 210 215 220
 Ser Ala Pro Glu Arg Thr Cys Arg Ala Thr Leu Ile Asn Glu Ser Pro
 225 230 235 240

Val Leu Ser Tyr Met Asp Leu Val Gly Phe Ser Tyr Gln Val Ala Asn
245 250 255
Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Val His Arg Asp Leu Ala
260 265 270
5 Ala Arg Asn Val Leu Ile Cys Glu Gly Lys Leu Val Lys Ile Cys Asp
275 280 285
Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Arg Asp Ser Asn Tyr Ile Ser Lys
290 295 300
Gly Ser Thr Phe Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe
10 305 310 315 320
Asn Ser Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu
325 330 335
Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Thr Pro Tyr Pro Glu Leu Pro
340 345 350
15 Met Asn Glu Gln Phe Tyr Asn Ala Ile Lys Arg Gly Tyr Arg Met Ala
355 360 365
Gln Pro Ala His Ala Ser Asp Glu Ile Tyr Glu Ile Met Gln Lys Cys
370 375 380
Trp Glu Glu Lys Phe Glu Ile Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu Val Leu
20 385 390 395 400
Leu Leu Glu Arg Leu Leu Gly Glu Gly Tyr Lys Lys Lys Tyr Gln Gln
405 410 415
Val Asp Glu Glu Phe Leu Arg Ser Asp His Pro Ala Ile Leu Arg Ser
420 425 430
25 Gln Ala Arg Leu Pro Gly Phe His Gly Leu Arg Ser Pro Leu Asp Thr
435 440 445
Ser Ser Val Leu Tyr Thr Ala Val Gln Pro Asn Glu Gly Asp Asn Asp
450 455 460
Tyr Ile Ile Pro Leu Pro Asp Pro Lys Pro Glu Val Ala Asp Glu Gly
30 465 470 475 480
Pro Leu Glu Gly Ser Pro Ser Leu Ala Ser Ser Thr Leu Asn Glu Val
485 490 495
Asn Thr Ser Ser Thr Ile Ser Cys Asp Ser Pro Leu Glu Pro Gln Asp
500 505 510
35 Glu Pro Glu Pro Glu Pro Gln Leu Glu Leu Gln Val Glu Pro Glu Pro
515 520 525
Glu Leu Glu Gln Leu Pro Asp Ser Gly Cys Pro Ala Pro Arg Ala Glu
530 535 540
Ala Glu Asp Ser Phe Leu
40 545 550

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

A выбрано из группы, состоящей из C1-C6-алкила, дейтеро-C1-C6-алкила, где алкильная цепь частично или полностью дейтерирована, разветвленного C3-C8-алкила, C3-C8-карбоциклила, C6-C12-спиробициклоалкила, адамантила, бицикло[2.2.1]гептанила, бицикло[2.2.2]октила или 4-8-членного неароматического гетероциклила, где по крайней мере один из кольцевых атомов неароматического гетероциклила представляет собой O, и

причем каждый фрагмент A может быть дополнительно замещен одним, двумя или тремя фрагментами R3;

W выбрано из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридинила, фенила, причем каждый W необязательно замещен одним, двумя или тремя R5;

каждый X1, X2 и X3 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород или C1-C6-алкил;

Z1 представляет собой CX3;

Z2 представляет собой CX1 или N;

Z3 представляет собой CH;

каждый R1 и R2 индивидуальным и независимым образом представляет собой H или C1-C6-алкил;

каждый R3 индивидуальным и независимым образом представляет собой H, галоген, C1-C6-алкил, фтор-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, разветвленный C3-C8-алкил, C3-C8-циклоалкил, C1-C6-алкокси, фтор-C1-C6-алкокси, где алкильная цепь частично или полностью фторирована, разветвленный C3-C6-алкокси, гидроксильную группу или цианогруппу;

каждый R4 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил или разветвленный C3-C8-алкил;

каждый R5 индивидуальным и независимым образом представляет собой водород, C1-C6-алкил, дейтеро-C1-C6-алкил, где алкильная цепь частично или полностью дейтерирована, или $-(CH_2)_m-CN$, причем каждый алкил или алкилен необязательно

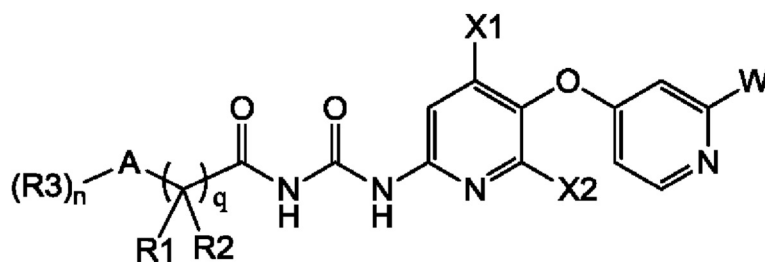
замещен одним или двумя C1-C6-алкилами;

каждый m индивидуальным и независимым образом равен 0, 1, 2 или 3;

каждый n индивидуальным и независимым образом равен 0, 1, 2 или 3; и

каждый q равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы Ia



Формула Ia

или его фармацевтически приемлемую соль,
где фрагмент А выбран из C1-C6-алкила, разветвленного C3-C8-алкила, C3-C8-карбоциклила или 4-8-членного неароматического гетероциклила.

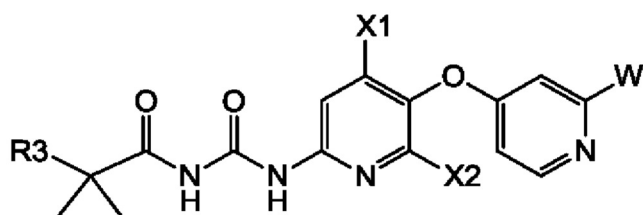
3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что W представляет собой пиразолил, имидазолил, пиридинил, фенил или оксазолил, причем каждый W необязательно замещен $-(R_5)_p$, причем каждый p равен 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что X1 представляет собой H и X2 представляет собой C1-C6-алкил.

5. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что X1 представляет собой C1-C6-алкил и X2 представляет собой H.

6. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что X1 и X2 представляют собой H.

7. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы Ib



Формула Ib

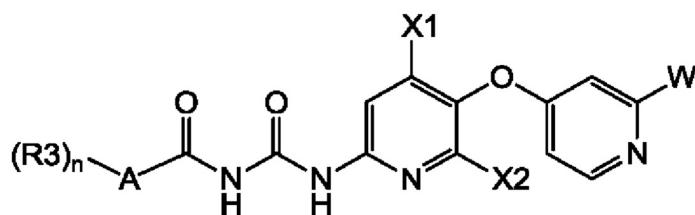
где R3 представляет собой C1-C6-алкил, водород или C1-C6-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что X1 представляет собой H и X2 представляет собой C1-C6-алкил.

9. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что X1 представляет собой C1-C6-алкил и X2 представляет собой H.

10. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что X1 и X2 представляют собой H.

11. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы Ic



Формула Ic

или его фармацевтически приемлемую соль,

где А представляет собой C3-C8 карбоциклил и R3 представляет собой C1-C6-алкил,

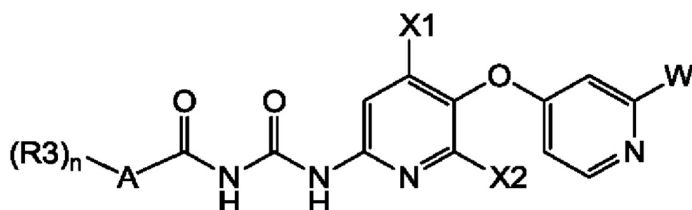
водород или С1-С6-алкоксигруппу.

12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что X1 представляет собой Н и X2 представляет собой C1-C6-алкил.

13. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что X1 представляет собой C1-C6-алкил и X2 представляет собой H.

14. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что X1 и X2 представляют собой N.

15. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы Id



Формула Id

или его фармацевтически приемлемую соль,

где А представляет собой 4-8-членный неароматический гетероцикл и R3 представляет собой водород или C1-C6-алкил.

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что X1 представляет собой Н и X2 представляет собой C1-C6-алкил.

17. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что X1 представляет собой C1-C6-алкил и X2 представляет собой H.

18. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что X1 и X2 представляют собой N.

19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из транс-3-фтор-3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

циклобутанкарбоксамида, 3,3-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-(трифторметил)

циклопропил)пропанамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамида, 3,3-диметил-N-((5-((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

циклобутанкарбоксамид, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-

2Н-пиран-4-ил)ацетамида, транс-4-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(1-(трифторметил)циклопропил)пропанамида,

4,4-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида, 3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-

пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида,
3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(3-метилизоксалолил-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-

ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-оксоциклобутанкарбоксамида, N-((6-

метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил) циклогексанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)

окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, N-((6-метил-5-(
 (2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклобутанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида, 2-метокси-N-((6-метил-5-(
 5 (2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида,
 2-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)ацетамида, 3,3-дифтор-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-
 метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида,
 10 N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 изобутирамид, 4-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-циано-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-
 4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 1-циано-
 15 N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамида, 2-циано-2-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-
 ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-циано-2-метил-N-((5-
 ((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида,
 N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)спиро
 20 [3.3]гептан-2-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-
 1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)
 циклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамида, 3,3,3-
 25 трифтор-2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)пропанамида, 3,3,3-трифтор-2,2-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-
 1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((6-
 метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 адамантан-1-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 30 пиридин-2-ил)карбамоил)адамантан-1-карбоксамида, N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-
 бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((2-(1-
 (тридейтерометил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 изобутирамида, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-
 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-
 35 1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, транс-N-
 (6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 -4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-(тридейтерометил)-
 1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-
 карбоксамида, транс-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 40 2-ил)карбамоил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида, 2-циклогексил-N-((6-
 метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 ацетамида, 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида, 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-
 N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 45 бутанамид, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-
 4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида,
 N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

циклопропанкарбоксамида, 1-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циклопропанкарбоксамида, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 2-метокси-2-
метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
карбамоил)пиваламида, 3-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)оксетан-3-карбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-
(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
-4-(трифторметокси)бутанамида, N-((5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)
пиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 2-(бицикло[2.2.1]
гептан-2-ил)-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)ацетамида, 2,2-диметил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)
окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида, N-((5-((2-(1-
метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циклопентанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-
пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 2,2-диметил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-
пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бутанамида, N-((5-((2-(2-
метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((6-метил-
5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 2-
метокси-2-метил-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
пиваламида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамида, N-((5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)
фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((6-метил-5-((2-
(3-метилизоксалол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-
метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
циютопропанкарбоксамида, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-
5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-
(5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((6-
этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
пиваламида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-6-(трифторметил)
пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида,
N-((4-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
пиваламида, N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-
ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-
4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((4-
метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)

изобутирамида, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((5-((2-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 2-метокси-2-метил-N-((4-метил-5-((2-(1-метил-
 1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 1-метил-
 5 N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклобутанкарбоксамида, N-((5-((2-(оксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((2'-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((6-метил-5-((2'-морфолино-[2,4'-бипиридин]-
 10 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-
 ((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((5-((2-
 (2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида, N-
 (5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пиваламида, N-((6-метил-5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 15 карбамоил)циклопентанкарбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-
 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-(трифторметил)циклобутанкарбоксамида, N-((6-
 метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-1-
 (трифторметил)циклобутанкарбоксамида, N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-
 20 имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-
 (метиламино)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-
 ((6'-амино-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-
 циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((5-
 ((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропионамида, N-((6-
 25 метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламида, N-((5-((6'-циано-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)-6-метилпиридин-
 2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-
 карбоксамида, 3-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 30 пиридин-2-ил)карбамоил)оксетан-3-карбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-
 (2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 1-
 метил-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамида, N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-
 2-ил)карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((4,6-диметил-5-((2-(1-метил-1Н-
 35 пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, N-((4,6-диметил-
 5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-
 2Н-пиран-4-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиридин-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(2-
 метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-метокси-
 40 2-метил-N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пропанамида, 1-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-
 ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 2-этокси-
 2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 45 пропанамида, 2-этокси-2-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, N-((5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-метокси-N-((5-((6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-
 ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 2-этокси-2-метил-N-((6-

метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пропанамида, N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пропионамида, N-((6-метил-5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-
 5 ((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пропанамида, N-((6-метил-5-((2-(тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пиваламида, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-метокси-2-метил-N-((6-
 метил-5-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 10 карбамоил)пропанамида, N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)изобутирамида, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-
 имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида,
 Н-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-
 15 1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-оксабицикло-экзо-[2.2.1]гептан-2-
 карбоксамида, N-((5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пропионамида, N-((5-((2-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-метилпропанамида, N-((4,6-диметил-5-((2-(1-
 метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-метокси-2-
 20 метилпропанамида, N-((6-этил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)-1-метоксициклопропанкарбоксамида, N-((6-метил-5-((2-(4-
 метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-
 пиран-4-карбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 1-метокси-N-((6-метил-5-(
 25 (2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопропанкарбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-
 4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, 2-метокси-2-метил-N-
 ((6-метил-5-((2-(3-метилизоксало-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 пропанамида, 1-метил-N-((6-метил-5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)
 30 пиридин-2-ил)карбамоил)циклобутанкарбоксамида, N-((4-метил-5-((2-(4-метил-1Н-
 имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 1-метокси-N-
 ((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 циклопентанкарбоксамида, 1-метокси-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида, N-((5-((2-(2-
 35 метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламида, 4-метил-
 N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентанкарбоксамида, 1-метокси-N-
 ((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)
 40 циклопентанкарбоксамида, 1-метокси-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)
 пиридин-2-ил)карбамоил)циклопропанкарбоксамида, N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-ил)
 пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида,
 4-метил-N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида, 4-метил-N-((5-((2-(2-метилтиазол-5-
 45 ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида,
 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)
 карбамоил)пропанамида, 2-метокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)
 окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамида, 2-этокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-

24. Соединение 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид.

25. Соединение 2-этоксид-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид.

5 26. Соединение 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид.

27. Соединение 2-метокси-2-метил-N-((5-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид.

10 28. Соединение N-((5-((2-(2-метилоксазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пиваламид.

29. Соединение 2-метокси-2-метил-N-((6-метил-5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид.

30. Соединение 2-метокси-2-метил-N-((5-((2'-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)пропанамид.

15 31. Соединение 4-метил-N-((6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид.

20

25

30

35

40

45