



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129065** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**C07D 413/14** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)

A61P 3/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

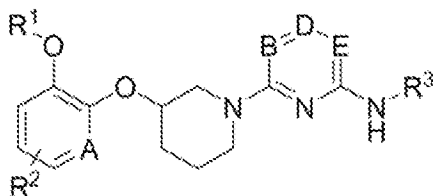
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2022 02376	(72) Винахідник(и):	Юнь Сеун Хюнь (KR), Цзо Хюнь Ву (KR), Сео Бо Кюун (KR), Лі Еун Дзинь (KR), Цзюнь Цзинь Юун (KR), Юнь Су Юун (KR), Чо Ву Юун (KR)
(22) Дата подання заявки:	22.12.2020	(73) Володілець (володільці):	ЕЛДЖІ КЕМ, ЛТД., 128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07336, Republic of Korea (KR)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	02.01.2025	(74) Представник:	Гренчук Сергій Рудольфович, реєстр. №170
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10-2019-0173487	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	KR 10-2019-0035897 A, 03.04.2019 WO 2010/022055 A2, 25.02.2010 KR 10-2016-0115997 A, 06.10.2016 WO 2010/056506 A1, 20.05.2010 WO 2013/068328 A1, 16.05.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	23.12.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	KR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	22.02.2023, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	01.01.2025, Бюл.№ 1		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/KR2020/018929, 22.12.2020		

(54) АМІНОАРИЛЬНА ПОХІДНА СПОЛУКА, КОРИСНА ЯК ІНГІБІТОР
ДІАЦИЛГЛІЦЕРОЛАЦИЛТРАНСФЕРАЗИ-2, ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується похідної аміноарильної сполуки, представленої формулою (1), що виявляє інгібувальну активність щодо діацилгліцерацилтрансферази-2 (DGAT2), фармацевтичної композиції, що містить той самий активний інгредієнт, та її застосування.



формула (1)

UA 129065 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід належить до аміноарильної похідної сполуки, представленої формулою (1), що виявляє інгібувальну активність проти діацилгліцерацилтрансферази 2 (DGAT2), фармацевтичної композиції, що містить той же активний інгредієнт, та її застосування.

5 ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Підвищення рівня життя, яке відбувається завдяки економічному розвитку, часте споживання швидкорозчинних продуктів, зміни харчових звичок, що базуються на вживанні м'яса, призвели до надмірного накопичення калорій в організмі. Ці зміни у способі харчування сучасної людини призвели до зменшення затрат енергії через відсутність фізичних навантажень, що призводить до серйозного поширення метаболічних захворювань, таких як ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та ішемічна хвороба серця. Зокрема, ожиріння є одним із швидко зростаючих захворювань і, як повідомляється, є причиною метаболічних захворювань, таких як цукровий діабет. Заслугує на увагу розробка терапевтичних засобів для лікування метаболічних захворювань шляхом контролю функцій ферментів, які беруть участь у шляху біосинтезу тригліцеридів, що є основною причиною ожиріння.

Нейтральні жири, такі як тригліцериди (ТГ), відіграють важливу роль у функції зберігання як джерела енергії в організмі. Разом з тим, коли нейтральні жири надмірно накопичуються в органах чи тканинах, вони викликають ожиріння, гіпертригліцеридемію, ожиріння печінки, тощо, тим самим спричиняючи серйозні захворювання, такі як діабет, артеріосклероз, порушення обміну речовин та гіпофункція органів. Діацилгліцерол ацилтрансфераза, що є ключовим ферментом у синтезі тригліцеридів і присутня в різних тканинах ссавців, являє собою фермент, що синтезує ТГ шляхом зв'язування ацил-СоА дегідрогенази жирних кислот із гідроксильною групою діацилгліцерину на кінцевому етапі гліцеролфосфатного шляху, який є основним шляхом синтезу тригліцеридів. Дотепер відомо дві ізоформи - DGAT1 та DGAT2.

Хоча їхні біохімічні функції подібні, існує різниця, яка полягає в тому, що DGAT1 в основному експресується в тонкому кишківнику та жировій тканині, а DGAT2 експресується переважно у печінці та жировій тканині. Крім того, що стосується родини гена, то DGAT1 належить до ACAT родини, а DGAT2 належить до MGAT family. Відтак, слід очікувати, що їхня роль у біосинтезі ТГ також є різною.

Декілька досліджень, включаючи дослідження на тваринах, показали, що DGAT2 передусім сприяє біосинтезу ТГ *in vivo*. На відміну від нокаутних мишей DGAT2, які майже не синтезують ТГ і вмирають скоро після народження через аномальний шар шкіри, нокаутні миші DGAT1 показали незначне зниження рівня ТГ і відсутність проблем з виживанням [Stone SJ et al., 2000. Nat. Genet. 25: 87-90]. Крім того, в результаті зниження рівня експресії DGAT1 або DGAT2 за допомогою антисмислового олігонуклеотиду (ASO) на тваринній моделі жирової дистрофії печінки симптоми жирової дистрофії печінки були пом'якшені, а швидкість виробництва глюкози в печінці була значно зменшена лише тоді, коли була зменшена кількість DGAT2 [Choi CS et al., 2007. Hepatology. 45: 1366-74].

Молекулярні механізми, що лежать в основі цього явища, не були остаточно з'ясовані, але вважають, що інгібування DGAT2 призводить до зниження експресії (даун-регуляції) кількох генів, що кодують білки, які беруть участь у виробництві ліпідів, такі як білки, що зв'язують регуляторні елементи стеролу 1с (SREBP1с), і стероїл-КоА-десатураза 1 (SCD1). У той же час вважалося, що окиснювальний шлях був індукований збільшенням генів, таких як карнітин-пальмітоїлтрансфераза 1 (CPT1). Ця зміна, у свою чергу, призводить до зниження рівнів DAG і TAG ліпідів у печінці, а отже, покращує чутливість до інсуліну в печінці. Крім того, інгібування DGAT2 пригнічує печінкову секрецію ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ або VLDL) TAG та знижує рівень холестерину, що циркулює.

Нарешті, рівень аполіпопротеїну В (АПОВ) у плазмі крові був знижений, що, як вважають, пов'язано зі зниженням надходженням TAG при ліпидуванні щойно синтезованого білка АПОВ. Тобто, коли DGAT2 інгібуються, проявляється сприятливий вплив як на глікемічний контроль, так і на профіль холестерину в плазмі, що означає, що інгібування DGAT2 можна застосовувати для лікування метаболічних розладів.

РОЗКРИТТЯ ВІНАХОДУ

55 ТЕХНІЧНА ПРОБЛЕМА

Метою даного винаходу є створення нової аміноарильної похідної сполуки, представленої формулою (1), що демонструє інгібувальну активність проти діацилгліцерацилтрансферази 2 (DGAT2).

Іншою метою даного винаходу є забезпечення способу одержання аміноарильної похідної сполуки.

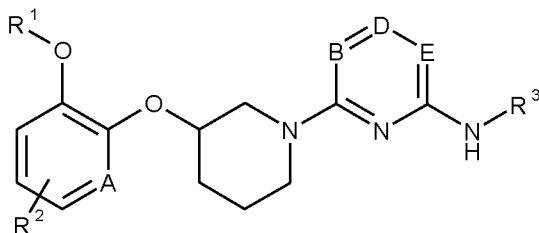
Ще однією метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної композиції для лікування метаболічних захворювань, пов'язаних з DGAT2, що містить аміноарильну похідну сполуку як активний інгредієнт, і спосіб її отримання.

Ще однією метою даного винаходу є забезпечення способу для лікування метаболічних захворювань, пов'язаних з DGAT2 у суб'єкта, у якого ефективність на тваринних моделях захворювань покращена, а також ефективність та зручність прийому суб'єкта покращуються за допомогою сполуки аміноарильного похідного як активного інгредієнта, що має покращені фізичні та хімічні властивості порівняно зі звичайними.

ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Для досягнення вищезазначеної мети даний винахід пропонує сполуку наступної формули (1) або фармацевтично прийнятну сіль чи ізомер:

Формула (1)



де

A і D кожен незалежно є CH або N;

B та E кожен незалежно є CH, C-галоген, C-галоалкіл або N;

R¹ – це алкіл, циклоалкіл або галоалкіл;

R² – це гідроген, галоген або алкіл;

R³ становить собою -G-J;

де G це арил, арилен, арилен-алкілен, гетероарил або гетероарилен;

J – це гідроген, аміно, амінокарбоніл, алкокси-алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-

окси, гетероциклоалкіл, арил, арил-окси, арил-алкокси, гетероарил, гетероарил-аміно, карбоксиалкіл, карбоксиалкеніл, карбоксиалкіл-арил, карбоксиалкокси-арил, карбоксиалкіл-гетероциклоалкіл, карбоксиалкеніл-гетероциклоалкіл, карбоксиалкокси-гетероциклоалкіл, карбоксиалкіл-аміно-арил, карбоксиалкіл-арил-окси або карбоксиалкіл-гетероарил;

де алкіл, алкокси, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилен необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, обраними з-поміж гало, -COOH, алкіл, алкокси, галоалкіл, алкілсульфоніл і гетероарил-алкіл; і

гетероциклоалкіл, гетероарил і гетероарилен містить один або кілька гетероатомів, обраних серед N, O та S.

Сполука формули (1) за даним винаходом може утворювати фармацевтично прийнятну сіль. Фармацевтично прийнятна сіль може включати кислотну-адитивну сіль, утворену неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, сірчана кислотою, азотна кислота, фосфорна кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота; утворену органічними кислотами, такими як винна кислота, мурашина кислота, лимонна кислота, оцтова кислота, трихлороцтова кислота, трифтороцтова кислота, глюконова кислота, бензойна кислота, молочна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота та салицилова кислота; або сульфенова кислота, така як метансульфенова кислота, етансульфенова кислота, бензолсульфенова кислота і р-толуолсульфенова кислота, які утворюють нетоксичну кислотну-адитивну сіль, включаючи фармацевтично прийнятний аніон. Крім того, фармацевтично прийнятна сіль карбонової кислоти включає сіль із лужними або лужно-земельними металами, такими як літій, натрій, калій, кальцій та магній; солі з амінокислотами, такими як лізин, аргінін та гуанідин; органічні солі, такі як дициклогексиламін, N-метил-D- глюкамін, тріс (гідроксиметил)метиламін, діетаноламін, холін і тріетиламін. Сполука формули (1) згідно з даним винаходом може бути перетворена в її солі за допомогою традиційних методів.

Між тим, оскільки сполука формули (1) згідно з даним винаходом може мати асиметричний центр вуглецю та асиметричну вісь або площину, вони можуть існувати як E- або Z-ізомер, R- або S-ізомер, рацемічні суміші або суміші діастереоізомерів і кожен діастереоізомер, усі з яких входять до обсягу даного винаходу.

У цьому документі, якщо не вказано інше, термін “сполука формули (1)” використовується для позначення всіх сполук формули (1), включаючи фармацевтично прийнятні солі та їх ізомери.

У цьому документі, наступні поняття, визначені для замісників, використовуються для позначення всіх сполук формули (1).

Термін "галоген" або "гало" означає фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) або йод (I).

Термін "алкіл" або "алкілен" позначає прямі чи розгалужені вуглеводні, може включати
 5 одинарний, подвійний або потрійний зв'язок, і переважно являє собою C₁-C₁₀ алкіл або C₁-C₁₀ алкілен, або C₁-C₇ алкіл або C₁-C₇ алкілен. Приклади алкілу включають, але не обмежуються ними, метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, i-бутил, трет-бутил, ацетилен, вініл, трифторметил тощо.

Термін "алкеніл" означає прямі чи розгалужені вуглеводні, що мають принаймні один
 10 вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і являють собою переважно C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₇ алкеніл. Приклади алкенілу включають, але не обмежуються ними, вініл, алліл, бутеніл, ізопропеніл, ізобутеніл тощо.

Термін "циклоалкіл" означає частково або повністю насичені вуглеводні з одним або
 15 конденсованим кільцем, і являє собою переважно C₃-C₁₀-циклоалкіл. Приклади циклоалкілу включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо.

Якщо не визначено інше, термін "алкокси" означає алкілокси, що має від 1 до 10 атомів вуглецю.

Термін "арил" або "арилен" означає ароматичні вуглеводні, переважно C₅-C₁₂ арил або C₅-
 20 C₁₂ арилен, більш переважно C₆-C₁₀ арил або C₆-C₁₀ арилен, і включає, але не обмежений ними, феніл, нафтил тощо.

Термін "гетероарил" або "гетероарилен" означає 3-12-членні, більш переважно 5-12-членні
 25 ароматичні вуглеводні, які утворюють одинарне або конденсоване кільце, які можуть бути конденсовані з бензо C₃-C₈ циклоалкілом, який містить один або більше гетероатомів, обраних з N, O та S, як члена кільця.

Приклади гетероарилу включають, але не обмежуються ними, піридиніл, піримідиніл,
 30 піридазиніл, піразиніл, оксадіазоліл, ізоксадіазоліл, тетразоліл, тріазоліл, індоліл, індазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, фураніл, бензофураніл, імідазоліл, тіофеніл, бензтіазол, бензімідазол, хінолініл, індолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 3,4-дигідроізохінолініл, тіазолопіридил, 2,3-дигідробензофуран, 2,3-дигідротіофен, 2,3-дигідроіндол, бензо[1,3]діоксин, хроман, тіохроман, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, 4Н- бензо [1,3]діоксин, 2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин, 6,7-дигідро-5Н-циклопента [d]піримідин тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає частково або повністю насичені вуглеводні, які
 35 утворюють одинарне або конденсоване кільце, що включає один або більше гетероатомів, обраних з-поміж N, O і S, і являє собою переважно 3-12-членний гетероциклоалкіл або 5-12-членний гетероциклоалкіл. Приклади гетероциклоалкілу включають, але не обмежені ними, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, імідазолініл, піперазиніл, тетрагідрофуран, тетрагідротіофуран тощо.

Арил-алкокси, алкіл-арил, гетероарил-алкіл і алкіл-гетероарил означають групи, утворені
 40 поєднанням вищезгаданого арилу або гетероарилу з алкілом чи алкокси. Приклади включають, але не обмежуються ними, бензил, метоксифеніл, тіофенметил, піримідинметил тощо.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу, у наведеній вище Формулі (1)

A і D кожен незалежно є СН або N;

B і E кожен незалежно є СН, C-галоген, C-гало-C₁-C₇ алкіл або N;

45 R¹ являє собою C₁-C₇ алкіл, C₃-C₇ циклоалкіл або гало-C₁-C₇ алкіл;

R² являє собою гідроген, галоген або C₁-C₇ алкіл;

R³ являє собою -G-J;

де G являє собою C₆-C₁₀ арил, C₆-C₁₀ арилен, C₆-C₁₀ арилен-C₁-C₇ алкілен, 5-12-членний
 50 гетероарил або 5-12-членний гетероарилен;

J – це гідроген, аміно, амінокарбоніл, C₁-C₇ алкокси-C₁-C₇ алкіл, C₃-C₁₀ циклоалкіл, C₃-C₁₀
 циклоалкіл-окси, 5-12-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, C₆-C₁₀ арил-окси, C₆-C₁₀ арил-C₁-
 C₇ алкокси, 5-12-членний гетероарил, 5-12-членний гетероарил-аміно, карбокси-C₁-C₇ алкіл,
 карбокси-C₂-C₇ алкеніл, карбокси-C₁-C₇ алкіл-C₆-C₁₀ арил, карбокси-C₁-C₇ алкокси-C₆-C₁₀ арил,
 карбокси-C₁-C₇ алкіл-5-12-членний гетероциклоалкіл, карбокси-C₂-C₇ алкеніл-5-12-членний
 55 гетероциклоалкіл, карбокси-C₁-C₇ алкокси-5-12-членний гетероциклоалкіл, карбокси-C₁-C₇ алкіл-
 аміно-C₆-C₁₀ арил, карбокси-C₁-C₇ алкіл-C₆-C₁₀ арил-окси або карбокси-C₁-C₇ алкіл-5-12-членний
 гетероарил;

де алкіл, алкокси, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилен
 необов'язково заміщений від 1 до 4 замісниками, обраними з-поміж гало, -COOH, C₁-C₇ алкіл,

C₁-C₇ алкокси, гало-C₁-C₇ алкілу, C₁-C₇ алкілсульфонілу і 5-12-членного гетероарил-C₁-C₇ алкілу;
і

гетероциклоалкіл, гетероарил і гетероарилен містять від 1 до 5 гетероатомів, обраних з-поміж N, O і S.

5 Типові сполуки формули (1) згідно з даними винаходом включають, але не обмежуються ними, наступні сполуки:

(R)-2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)тіазол-5-карбонова кислота;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)-4,5-диметилтіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)тіазол-2-амін;

10 (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)-4-фенілтіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)бензо[d]тіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)-6-метоксибензо[d]тіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)-6-(метансульфоніл)бензо[d]тіазол-2-амін;

15 (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)-3-(1-(2-метоксиетокси)-2-метилпропан-2-їл)ізооксазол-5-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)-4-фенілоксазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)бензо[d]оксазол-2-амін;

(R)-5-хлор-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)бензо[d]оксазол-2-амін;

20 (R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)бензо[d]оксазол-5-їл)оцтова кислота;

(R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)бензо[d]оксазол-5-їл)-2-метилпропанова кислота;

(R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)бензо[d]оксазол-5-їл)-2,2-диметилпропанова кислота;

25 (R,E)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)бензо[d]оксазол-5-їл)акрилова кислота;

(R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)бензо[d]оксазол-5-їл)пропанова кислота;

30 (R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)бензо[d]оксазол-6-їл)-2-метилпропанова кислота;

(R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)бензо[d]оксазол-6-їл)пропанова кислота;

(R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)-N-(1H-піразол-3-їл)піразин-2-амін;

35 (R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-1H-піразол-1-їл)оцтова кислота;

(R)-3-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-1H-піразол-1-їл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-3-(3-(6-((4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)-5-фторпіримідин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

40 (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)-N-(1-метил-1H-тетразол-5-їл)піразин-2-амін;

(R)-N-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)-N-фенілпіразин-2-амін;

(R)-N-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)феніл)метансульфонамід;

(R)-2-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)феніл)-N-(піридин-4-їл)-метил)ацетамід;

45 (R)-2-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)феніл)-2-метилпропанова кислота;

(R)-2-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піридин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)феніл)-2-метилпропанова кислота;

50 (R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)феніл)-2-метилпропанова кислота;

(R)-3-(3'-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-[1,1'-біфеніл]-4-їл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)-N-(піридин-2-їл)піразин-2-амін;

55 (R)-6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)нікотинава кислота;

(R)-2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)ізонікотинава кислота;

(R)-2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)нікотинава кислота;

(R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-4-їл)-2-метилпропанова кислота;

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

(R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;

(R)-2-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;

5 (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;

(R)-2-((4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)феніл)аміно)-2-метилпропанова кислота;

10 (R)-2-(4-((2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)окси)феніл)оцтова кислота;

(R)-2-(4-((2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)феніл)оцтова кислота;

(R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-5-фторпіримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

15 (R)-3-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-3-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-6-(трифторметил)піримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

20 (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-6-(трифторметил)піримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-2-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2-метилпропанова кислота;

(R)-2-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2-метилпропанова кислота;

25 (R)-3-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-3-(3-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

30 (R)-3-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-3-(4-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-2-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;

35 (R)-2-(3-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;

(R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;

40 (R)-2-(4-(6-((6-(3-(2-етокси-4-фторфенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;

(R)-2-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота; і

(R)-2-(4-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота.

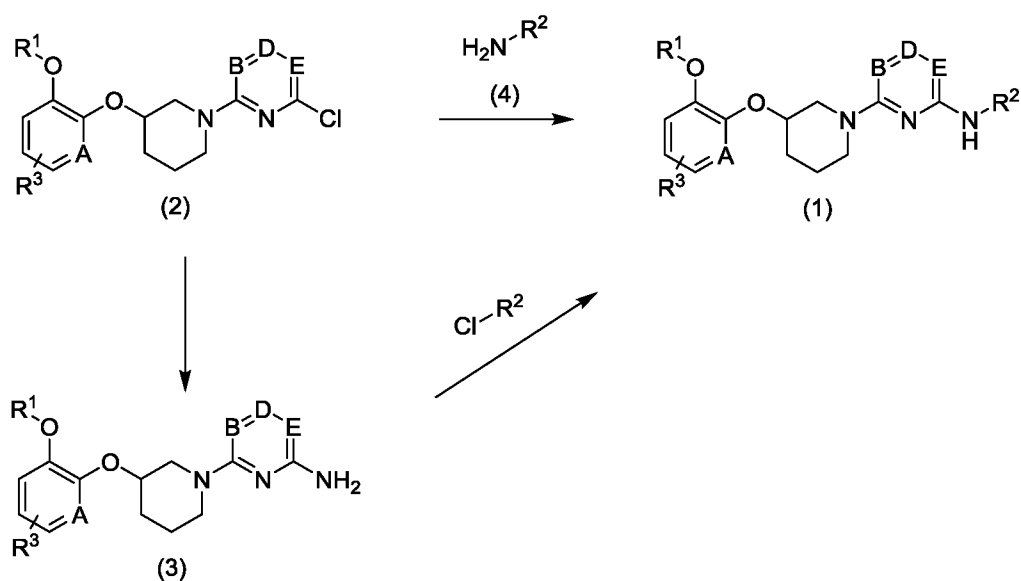
45 Терміни та скорочення, які використовуються в цьому документі, зберігають своє початкове значення, якщо не вказано.

Даний винахід також забезпечує спосіб виготовлення сполуки формули (1). Далі метод одержання сполуки формули (1) пояснюється на основі зразкових реакцій, щоб проілюструвати даний винахід. Однак фахівець у даній області техніки може приготувати сполуки формули (1) різними методами, заснованими на структурі формули (1), і такі методи слід інтерпретувати як такі, що входять до сфери дії даного винаходу. Тобто, сполука формули (1) може бути отримана методами, описаними в цьому документі або шляхом комбінування різних методів, розкритих у попередньому рівні техніки, які слід інтерпретувати як такі, що входять до обсягу даного винаходу. Відповідно, спосіб одержання сполуки формули (1) не обмежується наступними методами.

55 Як представлено в наступній схемі реакції 1, сполука формули (1) може бути отримана шляхом безпосереднього введення заміщеної аміногрупи в сполуку (2) або шляхом реакції перехресного сполучення з використанням паладієвого каталізатора щодо сполуки (3), яку отримують шляхом введення захищеного аміну до сполуки (2) і видалення захисної групи.

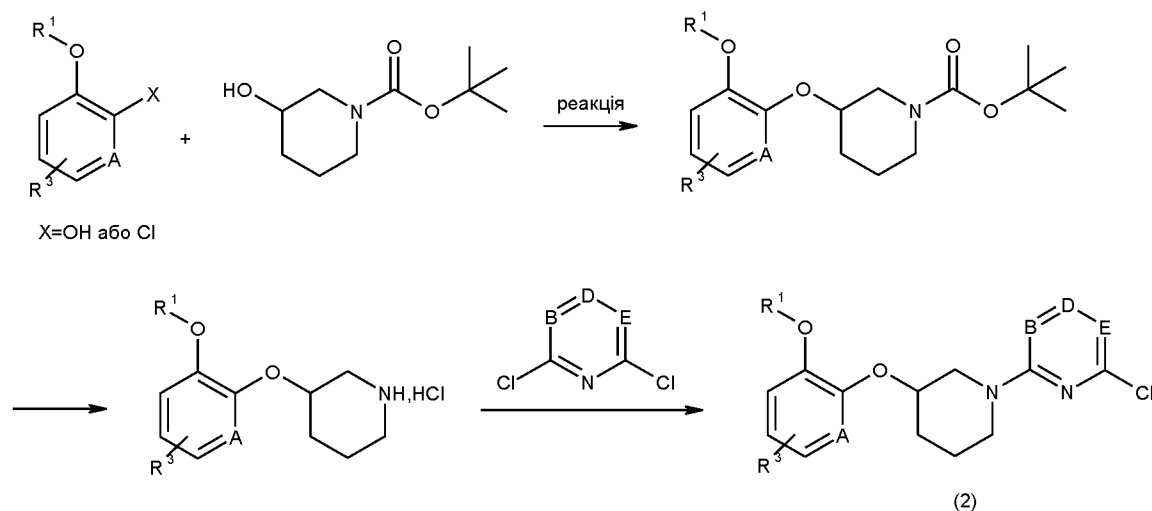
60

Схема реакції 1



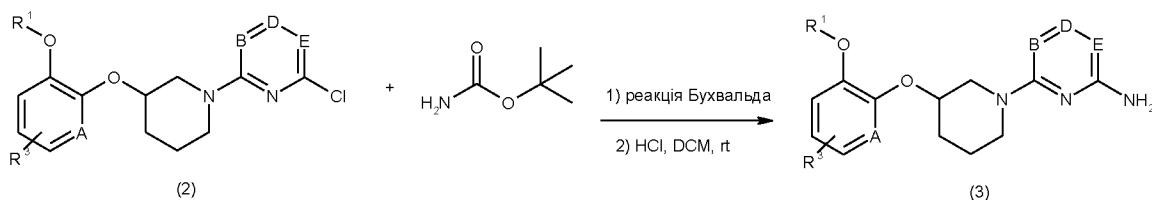
- 5 Сполука (2) може бути отримана з трет-бутил-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату як вихідного матеріалу за методикою наступної Схеми реакції 2.

Схема реакції 2



Крім того, сполуку (3) можна приготувати за методикою наступної Схеми реакції 3.

Схема реакції 3

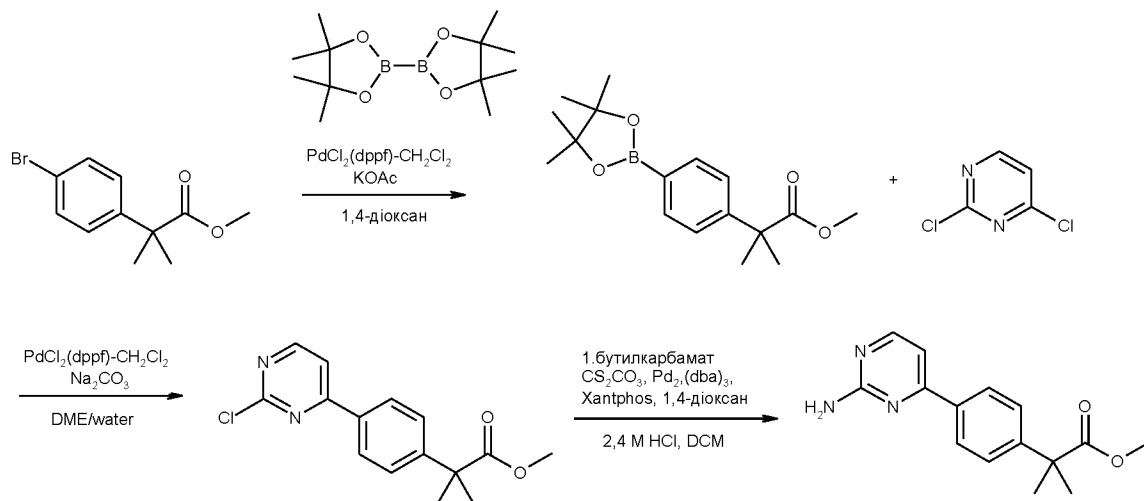


Крім того, проміжні сполуки аміноарилу були синтезовані шляхом введення аміногрупи до сполуки, отриманої в результаті реакції перехресного сполучення (реакції крос-конденсації) проміжного продукту діоксаборанового ядра та різних типів хлорарильних сполук. Наприклад, метил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат можна приготувати за методикою

наступної Схеми реакції 4, використовуючи метил 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат як вихідний матеріал.

Схема реакції 4

5



Сполука, конкретно не описана в способі отримання даного опису, є відомою сполукою або сполукою, яку можна легко синтезувати з відомої сполуки відомим методом синтезу або подібним методом

Сполуку формули (1), отриману вищевказаними методами, можна відокремити або очистити від продуктів реакції традиційними методами, такими як перекристалізація, іонофорез, хроматографія на колонці з силікагелем або іонообмінна хроматографія

Як пояснювалося вище, сполуки згідно з даним винаходом, вихідні матеріали або проміжні продукти для їх одержання можуть бути отримані різноманітними методами, які слід тлумачити як такі, що входять до обсягу даного винаходу щодо отримання сполуки формули (1).

Сполука формули (1) за даним винаходом виявляє інгібувальну відносно діацилгліцеролацилтрансферази 2 (DGAT2). Відповідно, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію для лікування захворювань, пов'язаних з DGAT2, що містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль чи ізомер, разом з фармацевтично прийнятним носієм. Різні види проліків, що можуть бути перетворені на сполуку формули (1) *in vivo*, також входять в обсяг цього винаходу.

Типові захворювання, асоційовані з DGAT2, які можна лікувати фармацевтичною композицією відповідно до даного винаходу включають, але не обмежуються ними, що вибрано з групи, що складається з жирової дистрофії печінки, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ, NASH), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП, NAFLD), діабету, ожиріння, гіперліпідемії, атеросклерозу та гіперхолестеринемії.

У даному винаході, «фармацевтична композиція» може містити інші компоненти, такі як носії, розріджувачі, наповнювачі тощо, крім активного інгредієнта цього винаходу.

Відповідно, фармацевтична композиція може містити фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі або їх комбінацію, якщо існує потреба. Фармацевтична композиція полегшує введення сполук у тіло. Різні способи для введення сполук включають, але не обмежуються ними, пероральний, ін'єкційний, аерозольний, парентеральний та місцеве застосування.

У цьому документі, «носій» означає сполуку, яка полегшує надходження сполук у клітину або тканину. Наприклад, диметилсульфоксид (DMSO) є традиційним носієм, що полегшує введення багатьох органічних сполук у живі клітини або тканини.

У цьому документі, «розріджувач» означає сполуку, яка не тільки стабілізує біологічно активну форму, але розбавляється в розчиннику, розчиняючи сполуки. Розчинена сіль у буфері використовується як розчинник у цій галузі. Традиційно використовуваний буфер — це фосфатний буферний фізіологічний розчин, що імітує форму солі в рідині організму. Оскільки буферний розчин може контролювати значення рН розчину при низьких концентраціях, буферний розчинник майже не змінює біологічну активність сполук.

У цьому документі, «фармацевтично прийнятний» означає таку властивість, яка не погіршує біологічну активність і фізичні властивості сполук.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути сформульовані у вигляді різних фармацевтичних лікарських форм, які застосовуються. При приготуванні фармацевтичної композиції даного винаходу, активний компонент, зокрема, сполука формули (1) або фармацевтично прийнятна сіль або її ізомер — змішують з вибраними фармацевтично прийнятними носіями, враховуючи лікарську форму, яку необхідно приготувати. Наприклад, фармацевтичну композицію даного винаходу можна приготувати у вигляді ін'єкцій, пероральних препаратів тощо, якщо необхідно.

Сполуку за даним винаходом можна приготувати традиційними методами з використанням відомих фармацевтичних носіїв та наповнювачів і помістити в одиничні або багатокомпонентні контейнери (упаковки). Препарат може бути розчином, суспензією або емульсією в олії чи у водному розчиннику і включати традиційні диспергуючі агенти, суспендуючі агенти або стабілізатори. Крім того, сполука може бути, наприклад, у вигляді сухого порошку, який перед використанням розчиняють у стерилізованій апірогенній воді. Сполука даного винаходу може бути сформульована у вигляді супозиторіїв, використовуючи звичайну основу для супозиторіїв, таку як масло какао або інші гліцериди. Тверді форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. Перевага віддається капсулам і таблеткам. Таблетки та драже переважно вкриті ентросолюбильною оболонкою. Тверді форми виготовляють шляхом змішування сполук за даним винаходом принаймні з одним носієм, вибраним серед інертних розріджувачів, таких як сахароза, лактоза або крохмаль, змащувальних речовин, таких як стеарат магнію, розпушувачів, зв'язувальних речовин тощо.

Сполуку або фармацевтичну композицію, що містить її відповідно до даного винаходу, можна вводити в комбінації з іншими лікарськими засобами — наприклад, іншими терапевтичними засобами для лікування метаболічних розладів — за потреби.

Доза сполуки формули (1) згідно з даним винаходом визначається за призначенням лікаря з урахуванням маси тіла пацієнта, віку та стану захворювання. Типова доза для дорослих знаходиться в діапазоні від приблизно 0,3 до 500 мг на день залежно від частоти та інтенсивності введення. Типова щоденна доза для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення для дорослих знаходиться в діапазоні від приблизно 1 до 300 мг на день, які можна вводити розділеними одиничними дозами. Деякі пацієнти потребують вищої щоденної дози.

У цьому документі, термін "лікування" використовується для позначення стримування, затримки або полегшення прогресування захворювання у суб'єкта, який демонструє симптоми захворювань.

ПЕРЕВАГИ ВИНАХОДУ

Нова аміноарильна похідна сполука формули (1) згідно з даним винаходом виявляє чудову інгібіторну активність проти діацилгліцеролацилтрансферази 2 (DGAT2) і, таким чином, може бути успішно використана для профілактики, полегшення симптомів або лікування метаболічних розладів, пов'язаних з DGAT2. Крім того, нова аміноарильна похідна сполука формули (1) відповідно до даного винаходу демонструє підвищену ліпофільність і селективність по відношенню до печінки, тим самим підвищуючи ефективність через підвищений вплив на печінку, а також очікування переваг зручності прийому, оскільки період напіврозпаду є відносно довгим у тваринних моделях захворювання та клінічній практиці.

СПОСІБ ВИНАХОДУ

У цьому документі, даний винахід буде описано більш детально через приклади підготовки та приклади. Однак ці приклади є лише ілюстративними і не обмежують обсяг даного винаходу.

У наступних прикладах, М відноситься до молярної концентрації, а N відноситься до нормальної концентрації. Крім того, опис скорочень і термінів, що використовуються в Схемах реакції, Прикладах підготовки та Прикладах, наведені нижче:

DCM: дихлорметан

DIPEA: диізопропілетиламін

DME: диметоксиетан

DMF: N,N-диметилформамід

HCl: соляна кислота

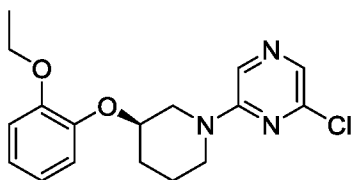
Pd/C: паладій/вугілля

TEA: тріетиламін

TFA: трифтороцтова кислота

THF: тетрагідрофуран

Приклад приготування 1: (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин



Етап 1: трет-бутил-(R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-карбоксилат

(S)-трет-бутил-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (30,0 г, 149 ммоль), 2-етоксифенол (20,6 г, 149 ммоль), трифенілфосфін (43,8 г, 167 ммоль) розчиняли в 500 мл толуолу та перемішували при кімнатній температурі. Діетилазодикарбоксилат (30,4 мл) розчиняли в 50 мл толуолу і повільно додавали краплями до реакційної суміші. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 годин, її фільтрували, промивали 300 мл діетилового етеру, промивали 100 мл 3N розчину гідроксиду натрію, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли органічний розчинник під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:6). (Вихід 47%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D): δ 6,89-6,95 (м, 4H), 4,07 (м, 3H), 3,9 (ушс, 1H), 3,66 (ушс, 1H), 3,16 (м, 2H), 2,07 (ушс, 1H), 1,76-1,83 (м, 2H), 1,45 (м+с, 3H)

Етап 2: (R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин гідрохлорид

Трет-бутил-(R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 31,1 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в 100 мл дихлорметану і краплями додавали 4 М розчин соляної кислоти при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії було підтверджено, що реакція завершена, і органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після розчинення в етилацетаті і промивання водним розчином гідрокарбонату натрію, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а неочищену сполуку, отриману дистиляцією при зниженому тиску, використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

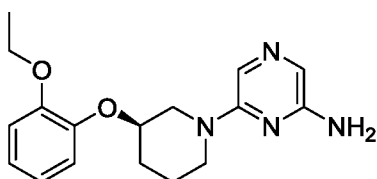
m/z (M+H) $^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 221, виявлено 222

Етап 3: (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин

(R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин гідрохлорид, отриманий на етапі 2, 2,6-дихлорпіразин (5,10 г, 34,2 ммоль) та тріетиламін (13 мл, 93 ммоль) змішували з 100 мл етанолу та перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин, за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії було підтверджено завершення реакції, і органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, розчиняли в етилацетаті і промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 91%).

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,93 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,04-6,93 (м, 2H), 6,92-6,80 (м, 2H), 4,35-4,24 (м, 1H), 4,07-3,89 (м, 3H), 3,82-3,68 (м, 1H), 3,67-3,46 (м, 2H), 2,09 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,93 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад приготування 2: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін



Етап 1: трет-бутил (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)карбамат

Після розчинення (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразину (1,41 г, 4,22 ммоль), отриманого у прикладі приготування 1, трет-бутил карбамату (0,55 г, 4,65 ммоль), цезію карбонату (3,44 г, 10,56 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантину (220мг, 0,38 ммоль) і тріс(добензиліденацетон) дипаладію (0) (232 мг, 0,25 ммоль) у 50 мл 1,4-діоксану, розчинений кисень видаляли за допомогою барботування азоту при перемішуванні, а доступ зовнішнього повітря був перекритий у герметичній ємності. Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Після фільтрування через фільтр із целіту і видалення органічного розчинника під зниженим тиском, реакційну суміш розчиняли в етилацетаті та промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском.

Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=3:1). (Вихід 89%).

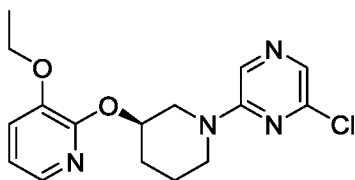
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,40 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,96 (т, J=7,0 Гц, 2H), 6,91-6,77 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,48-4,15 (м, 1H), 4,14-3,85 (м, 3H), 3,84-3,69 (м, 1H), 3,52-3,41 (1H), 3,40-3,23 (м, 1H), 2,11 (т, J=6,1 Гц, 1H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,88 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 1,57 (дт, J=13,4, 4,0 Гц, 1H), 1,52 (с, 9H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Етап 2: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-амін

Трет-бутил (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл карбамат, отриманий на етапі 1, розчиняли у 10 мл дихлорметану, перемішували і до нього краплинами додавали 2 мл трифтороцтової кислоти. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, розводили етилацетатом і промивали водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, щоб отримати неочищений продукт, і наступну реакцію проводили без подальшого очищення.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D): δ 7,49 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,90-7,05 (м, 3H), 3,80-4,25 (м, 7H), 3,25 (м, 2H), 2,18 (м, 1H), 1,75-1,98 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,43 (т, 3H), 1,27 (м, 1H)

Приклад приготування 3: (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин



Етап 1: 2-хлор-3-етоксипіридин

2-Хлорпіридин-3-ол (10,0 г, 77 ммоль), йодетан (14,45 г, 93 ммоль) та карбонат калію (21,34 г, 154 ммоль) додавали до 77 мл DMF і перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш відфільтровували, додавали воду, після чого екстрагували етилацетатом. Після промивання водою та сольовим розчином органічний шар висушували над сульфатом магнію і упарювали при зниженому тиску. Бажаний продукт отримували очищенням за допомогою колонкової хроматографії. (Вихід 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,96 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=3,2 Гц, 2H), 4,10 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,48 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Етап 2: трет-бутил (R)-3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-карбоксилат

Гідрид натрію (3,38 г, 84 ммоль) додавали до 96 мл безводного DMF, після чого додавали трет-бутил (R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (17,00 г, 84 ммоль). Температуру підвищували до 60°C, перемішували протягом 1 години і додавали 2-хлор-3-етоксипіридин (12,1 г, 77 ммоль), отриманий на етапі 1, з подальшим перемішуванням протягом 24 годин. До реакційної суміші додавали воду, з подальшою екстракцією етилацетатом. Після промивання водою та сольовим розчином, органічний шар висушували над сульфатом магнію і упарювали при зниженому тиску. Бажаний продукт отримували очищенням за допомогою колонкової хроматографії. (Вихід 75%).

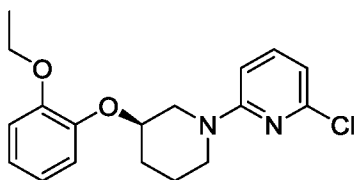
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,68 (тд, J=3,2, 1,7 Гц, 1H), 7,03 (дт, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,82-6,72 (м, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,03 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,55 (д, J=100,2 Гц, 4H), 2,16-1,96 (м, 1H), 1,96-1,70 (м, 2H), 1,68-1,50 (м, 1H), 1,50-1,27 (м, 12H)

Етап 3: (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин

Зазначену в заголовку сполуку одержували подібним чином до етапу 3 прикладу приготування 1, використовуючи трет-бутил (R)-3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-карбоксилат (31,5 г, 98 ммоль), отриманий на етапі 2, (R)-3-етокси-2-(піперидин-3-їлокси)піридин гідрохлорид (30 г, 116 ммоль), отриманий у подібний спосіб до етапу 2 прикладу приготування 1, і 2,6-дихлорпіразин (19 г, 128 ммоль). (Вихід 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,96 (д, J=11,0 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 7,04 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,24 (тд, J=7,0, 3,4 Гц, 1H), 4,05-3,83 (м, 3H), 3,83-3,70 (м, 2H), 3,67-3,53 (м, 1H), 2,22-2,09 (м, 1H), 2,07-1,93 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 1H), 1,35-1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H)

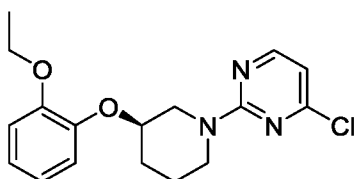
Приклад приготування 4: (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піридин



Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 3 прикладу приготування 1, використовуючи (R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин гідрохлорид (10 г, 45,2 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 1, та 2,6-дихлорпіридин (11,37 г, 77 ммоль). (Вихід 41%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,44-7,29 (м, 1H), 7,17-7,05 (м, 1H), 6,94-6,86 (м, 3H), 6,73-6,49 (м, 1H), 6,49-6,32 (м, 1H), 4,30-4,17 (м, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,95-3,78 (м, 1H), 3,35-3,18 (м, 2H), 2,22-2,07 (м, 1H), 1,97-1,75 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 1H), 1,40 (кв, J=6,9 Гц, 3H)

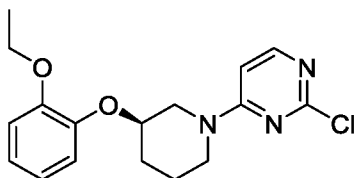
Приклад приготування 5: (R)-4-хлор-2-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піримідин



Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 1 (Етап 2, Етап 3), використовуючи трет-бутил-(R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-карбоксилат (15,1 г, 46,7 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 1, і 2,4-дихлорпіримідин (13,9 г, 93 ммоль). (Вихід 19%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,11 (д, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,45 (д, 1H), 4,44 (дд, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,63 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 1,55 (м, 1H), 1,40 (т, 3H)

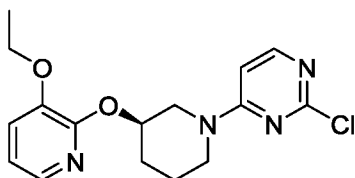
Приклад приготування 6: (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піримідин



Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 1 (Етап 2, Етап 3), використовуючи трет-бутил-(R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-карбоксилат (15,1 г, 46,7 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 1, та 2,4-дихлорпіримідин (13,9 г, 93 ммоль). (Вихід 72%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,97 (д, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,89 (м, 2H), 6,32 (д, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,01 (м, 3H), 3,71 (м, 3H), 2,01 (м, 3H), 1,61 (м, 1H), 1,38 (т, 3H)

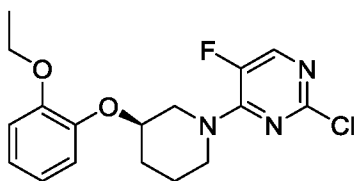
Приклад приготування 7: (R)-2-хлор-4-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піримідин



Його використовували у спосіб, подібний до етапу 3 прикладу приготування 1, щоб отримати бажаний продукт, використовуючи (R)-3-етокси-2-(піперидин-3-їлокси)піридин гідрохлорид (5,90 г, 22,80 ммоль), отриманий на етапі 3 прикладу приготування 3, і 2,4-дихлорпіримідин (3,74 г, 25,18 ммоль). (Вихід 26%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,91 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,82 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 6,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,05-3,59 (м, 6H), 2,25-1,90 (м, 3H), 1,76-1,57 (м, 1H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H)

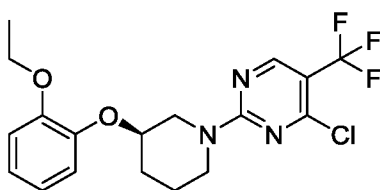
Приклад приготування 8: (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-фторпіримідин



5 Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували подібним до етапу 3 прикладу приготування 1 способом, використовуючи (R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин гідрохлорид (4 г, 18,08 ммоль), синтезований на етапі 2 прикладу приготування 1, 10 і 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (7,54 г, 45,2 ммоль). (Вихід 81%).

10 ¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D): δ 7,96-7,83 (м, 1H), 7,09-6,83 (м, 4H), 4,44-4,31 (м, 1H), 4,11 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,08-3,95 (м, 2H), 3,93 (с, 1H), 3,82 (дд, J=24,6, 7,5 Гц, 2H), 2,15-1,95 (м, 3H), 1,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 1,40 (кв, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад приготування 9: (R)-4-хлор-2-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин

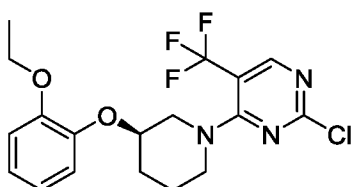


15

Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували у спосіб, подібний до етапу 3 прикладу приготування 1, використовуючи (R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин гідрохлорид (1 г, 4,52 ммоль), синтезований на етапі 2 прикладу приготування 1, і 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідин (2,45 г, 11,3 ммоль). (Вихід 38%).

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,37 (д, J=21,0 Гц, 1H), 6,96 (т, J=7,5 Гц, 2H), 6,87 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,28 (тд, J=6,6, 3,4 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,06-3,89 (м, 4H), 3,89-3,72 (1H), 2,16-1,88 (м, 3H), 1,67 (с, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H), 1,48-1,30 (м, 3H)

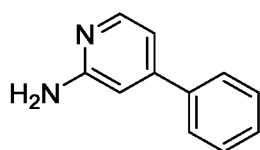
25 Приклад приготування 10: (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин



30 Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували у спосіб, подібний до етапу 3 прикладу приготування 1, використовуючи (R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин гідрохлорид (1 г, 4,52 ммоль), синтезований на етапі 2 прикладу приготування 1 і 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідин (2,45 г, 11,3 ммоль). (Вихід 28%).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,36 (с, 1H), 7,12-7,01 (м, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,90-6,78 (м, 2H), 4,32 (тд, J=7,5, 3,7 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=13,5, 3,0 Гц, 1H), 4,01 (тд, J=7,3, 6,3 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=13,5, 5,7 Гц, 1H), 3,68-3,47 (м, 2H), 2,19-1,84 (м, 4H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Приклад приготування 11: 4-фенілпіридин-2-амін

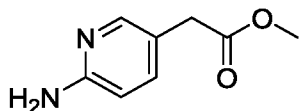


40

Фенілборну кислоту (0,14 г, 1,16 ммоль), 4-бромпіридин-2-амін (0,2 г, 1,16 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій дихлорметан аддукт (0,09 г, 0,12 ммоль) розчиняли в 3 мл 1,2-диметоксиетану, додавали краплинами 1 М насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3,47 мл, 3,47 ммоль), після чого перемішували при 90°C протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, фільтрували через фільтр із целіту і промивали дихлорметаном, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (колонка Biotage 40 М). (Вихід 97%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,00-7,77 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,04-6,78 (м, 1H), 6,42 (кв, J=2,6 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H)

Приклад приготування 12: Метил-2-(6-амінопіридин)ацетат



Етап 1: 2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетонітрил

2-Хлор-5-(хлорметил)піридин (5,1 г, 30,9 ммоль) розчиняли в 20 мл етанолу, ціанід калію (2,21 г, 33,9 ммоль) розчиняли в 9 мл води і додавали краплинами при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після розведення у 500 мл дихлорметану і промивання сольовим розчином, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (дихлорметан:гексан=7:3). (Вихід 83%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77-7,60 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,87-3,63 (2H)

Етап 2: Метил-2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетат

2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетонітрил (3,92 г, 25,7 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в 5 мл концентрованої соляної кислоти і перемішували при 80°C протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали у крижану воду, екстрагували 500 мл дихлорметану, промивали сольовим розчином, після цього органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:1). (Вихід 90%).

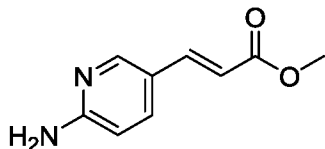
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,61 (с, 2H)

Етап 3: Метил-2-(6-амінопіридин)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 2 (етап 1, етап 2), використовуючи метил 2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетат (2,0 г, 10,8 ммоль), отриманий на етапі 2, і трет-бутил карбамат (3,8 г, 32,3 ммоль). (Вихід 26,8%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,47 (с, 2H)

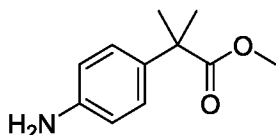
Приклад приготування 13: Метил-(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилат



До розчину 2-аміно-5-бромпіридину (2,70 г, 15,61 ммоль), паладію (II) ацетату (0,16 г, 0,70 ммоль), тріс(о-толіл)фосфіну (0,48 г, 1,56 ммоль), ТЕА (2,61 мл, 18,73 ммоль) у 30 мл DMF додавали метил акрилат (1,48 г, 17,17 ммоль); суміш перемішували при 100°C протягом 6 год. Реакцію гасили додаванням води і все екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄ і упарювали під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (DCM/EA/MeOH=4:1:0 до 2:1:0 до 2:1:0,1), щоб отримати бажаний продукт у вигляді жовтої твердої речовини. (Вихід 83%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,50 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,25 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Приклад приготування 14: Метил 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропаноат



Етап 1: Метил-2-(4-нітрофеніл)ацетат

Концентровану сірчану кислоту (34 мл, 0,64 моль) додавали до води (34 мл), далі до цієї суміші додавали 4-нітрофенілацетонітрил (11,8 г, 73 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв, розводили 34 мл води і охолоджували до 0°C до відокремлення безбарвної кристалічної твердої речовини. Тверду речовину відфільтровували, промивали крижаною водою, щоб видалити залишки кислоти, і висушували, щоб вивести кислоту. Після цього тверду речовину обробляли сумішшю THF/діазометан при 0°C. Продукт отримували випарюванням і колонковою хроматографією. (Вихід 56%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,18 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,71 (с, 3H)

Етап 2: метил-2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропаноат

До суспензії гідриду натрію (60 відсотків у олії, 1,47 г, 37 ммоль) і DMF (50 мл) при 0°C додавали метил 2-(4-нітрофеніл)ацетат (3,25 г, 16,7 ммоль), отриманий на етапі 1. Суміш перемішували протягом 15 хвилин при 0°C і додавали йодометан (4,2 мл, 6,6 ммоль). Суміш перемішували протягом наступних 5 хвилин при 0°C та при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім гасили 1N водним розчином соляної кислоти (1 мл) та екстрагували EtOAc (30x2 мл). Органічний шар промивали водою (30x2 мл) і сольовим розчином (20 мл), висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc:Гексан=1:3), для того щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 57%).

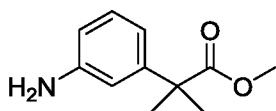
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,17 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)

Етап 3: Метил-2-(4-амінофеніл)-2-метилпропаноат

Суміш метил 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропаноату (2,11 г, 9,45 ммоль) і Pd/C (0,2 г) в MeOH (30 мл) перемішували під балоном H₂ при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім фільтрували через фільтр із целіту, одержуючи продукт (Вихід 95%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,12 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,52 (д, J=0,9 Гц, 6H)

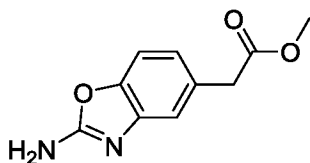
Приклад приготування 15: Метил-2-(3-амінофеніл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 14, використовуючи 2-(3-нітрофеніл)оцтову кислоту (4 г, 22,08 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 30%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,15-7,03 (м, 1H), 6,78-6,67 (м, 1H), 6,67-6,59 (1H), 6,58-6,51 (м, 1H), 3,65 (кв, J=14,9 Гц, 3H), 1,61-1,45 (м, 6H)

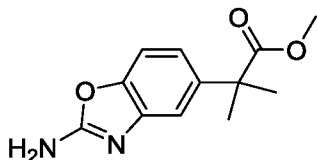
Приклад приготування 16: Метил-2-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)ацетат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 18 (етап 1, етап 2, етап 3, етап 5, етап 6), використовуючи 2-(4-гідроксифеніл)оцтову кислоту (20 г, 131 ммоль). (Вихід на 5-ому етапі 48%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,27 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,67 (с, 2H)

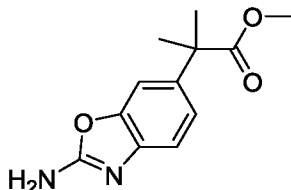
Приклад приготування 17: Метил-2-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 18 (етап 1, етап 2, етап 3, етап 4, етап 5, етап 6), використовуючи 2-(4-гідроксифеніл)оцтову кислоту (20 г, 131 ммоль). (Вихід на 6-ому етапі 43%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,34 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=8,7, 1,8$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)

Приклад приготування 18: Метил-2-(2-амінобензо[d]оксазол-6-іл)-2-метилпропаноат



Етап 1: 2-(3-гідрокси-4-нітрофеніл)оцтова кислота

2-(3-Гідроксифеніл)оцтову кислоту (2 г, 13,15 ммоль) та 4 мл 70% азотної кислоти перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Наступну реакцію проводили без додаткової колонки.

m/z (M+H) $^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_5$: 198, виявлено 198

Етап 2: Метил-2-(3-гідрокси-4-нітрофеніл)ацетат

2-(3-гідрокси-4-нітрофеніл)оцтову кислоту (2,59 г, 13,14 ммоль), отриману на етапі 1, та 0,245 мл сірчаної кислоти розчиняли в 50 мл метанолу і перемішували при 70°C протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 26,8%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 10,57 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,90 (дд, $J=8,7, 1,8$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,65 (с, 2H)

Етап 3: Метил-2-(3-(бензилокси)-4-нітрофеніл)ацетат

Метил 2-(3-гідрокси-4-нітрофеніл)ацетат (0,744 г, 3,52 ммоль), отриманий на етапі 2, 0,461 мл бензилбромід та карбонат калію (1,315 г, 9,52 ммоль) додавали до 30 мл DMF і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 30,1%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,90-7,73 (м, 1H), 7,45 (дд, $J=16,5, 9,1$ Гц, 2H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,93 (дд, $J=8,2, 1,4$ Гц, 1H), 5,28-5,18 (м, 2H), 3,71-3,66 (м, 3H), 3,66-3,59 (м, 2H).

Етап 4: Метил-2-(3-(бензилокси)-4-нітрофеніл)-2-метилпропаноат

Гідрид натрію (0,076 г, 3,19 ммоль) розчиняли в 10,6 мл DMF у присутності азоту, метил 2-(3-(бензилокси)-4-нітрофеніл)ацетат (0,32 г, 1,062 ммоль), отриманий на етапі 3, розчиняли в DMF і повільно додавали краплинами, після чого перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Далі додавали 0,166 мл метилйодиду і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), органічний розчинник

висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 85%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,69-3,58 (м, 3H), 1,58-1,53 (м, 6H)

Етап 5: Метил-2-(4-аміно-3-гідроксифеніл)-2-метилпропаноат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 3 прикладу приготування 94, використовуючи метил 2-(3-(бензилокси)-4-нітрофеніл)-2-метилпропаноат (0,297 г, 0,902 ммоль), отриманий на етапі 4. (Вихід 89%).

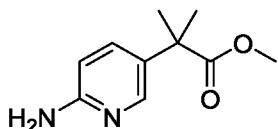
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 6,78-6,65 (м, 3H), 3,76-3,60 (м, 3H), 1,49 (д, J=15,1 Гц, 6H)

Етап 6: Метил-2-(2-амінобензо[d]оксазол-6-іл)-2-метилпропаноат

Метил 2-(4-аміно-3-гідроксифеніл)-2-метилпропаноат (0,167 г, 0,798 ммоль), отриманий на етапі 5, та ціаногенбромід (0,423 г, 3,99 ммоль) розчиняли в 5,7 мл метанолу і 5,7 мл води та перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2x20 мл) його промивали сольовим розчином (20 мл), а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Наступну реакцію проводили без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,29-7,26 (м, 1H), 7,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,66-3,61 (м, 3H), 1,64-1,55 (м, 6H)

Приклад приготування 19: Метил-2-(6-амінопіридин-3-іл)-2-метилпропаноат



Етап 1: Метил-2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетат

При 0°C, ацетилхлорид додавали краплинами до 48,6 мл метанолу, з подальшим перемішуванням протягом 15 хвилин. Після додавання 2-(6-хлорпіридин-3-іл)оцтової кислоти (2,50 г, 14,6 ммоль), суміш перемішували при 100°C протягом 5 годин, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском, щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 96%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,29 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,62 (с, 2H)

Етап 2: Метил-2-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-метилпропаноат

Температуру DMF, у якому було розчинено гідрид натрію (60%, 0,948 г, 23,7 ммоль), знижували до 0°C, додавали метил 2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетат, синтезований на етапі 1. Після перемішування протягом 15 хвилин при 0°C, додавали краплинами йодометан (2,70 мл, 43,1 ммоль). Після перемішування протягом додаткових 5 хвилин при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Після промивання етилацетатом, суміш промивали 1 N розчином соляної кислоти, а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 59%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,38 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)

Етап 3: Метил-2-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-3-іл)-2-метилпропаноат

Після розчинення метил 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-метилпропаноату (0,47 г, 2,2 ммоль), синтезованого на етапі 2, трет-бутил карбамату (0,77 г, 6,6 ммоль), цезію карбонату (1,08 г, 3,30 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантину (255 мг, 0,440 ммоль) та тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (201 мг, 0,220 ммоль) у 1,4-діоксані 11,0 мл, розчинений кисень видаляли барботуванням азоту при перемішуванні, а приплив зовнішнього повітря блокували в герметичній ємності. Реакційну суміш перемішували при 140°C протягом 15 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Після фільтрування через фільтр із целіту та видалення органічного розчинника під зниженим тиском, її розчиняли в етилацетаті і промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 26%).

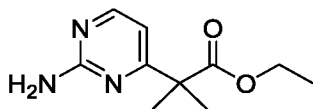
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,95-7,79 (1H), 7,63 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,47-7,36 (1H), 3,65 (с, 3H), 1,66-1,58 (6H), 1,52 (с, 9H)

Етап 4: Метил-2-(6-амінопіридин-3-іл)-2-метилпропаноат

Після розчинення метил 2-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-3-іл)-2-метилпропаноату (169 мг, 0,574 ммоль), синтезованого на етапі 3, в 3,00 мл DCM, додавали краплями 4 N розчин хлористого водню у діоксані. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, нейтралізували, екстрагували етилацетатом, очищали на колонці із силікагелем (DCM: метанол), щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 71%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81-7,62 (м, 2H), 7,43 (с, 2H), 7,18 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,55 (с, 6H)

Приклад приготування 20: етил-2-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-метилпропаноат



Етап 1: Діетил 2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-малонат

Гідрид натрію (60%, 7,89 г, 197 ммоль) додавали до 300 мл THF, в якому було розчинено діетилмалонат (15,8 г, 99,0 ммоль) при 0°C. Після перемішування при тій же температурі протягом 30 хвилин, додавали 2,4-дихлорпіримідин (9,80 г, 65,8 ммоль), з наступним перемішуванням зі зворотним холодильником при 90°C протягом 3 годин. Реакцію припиняли додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію до реакційного розчину з подальшою екстракцією етилацетатом. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 96%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,66 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,37-4,17 (м, 4H), 1,29 (кв, J=7,0 Гц, 6H)

Етап 2: етил-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетат

Діетил 2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-малонат (17,3 г, 63,4 ммоль), синтезований на етапі 1, етоксид натрію (20%, 6,48 г, 19,0 ммоль) розчиняли в 150 мл етанолу і перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Значення pH доводили до pH 7 за допомогою 1 N водного розчину соляної кислоти, екстрагували етилацетатом, висушували над сульфатом магнію і очищували на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан), щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 68%).

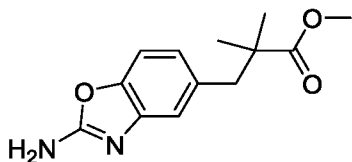
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,59 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,31-4,12 (2H), 3,83 (с, 2H), 1,38-1,19 (м, 3H)

Етап 3: етил-2-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (Етап 2, Етап 3, Етап 4), використовуючи етил 2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетат (5,70 г, 28,4 ммоль), синтезований на етапі 2. (Вихід на 3-ому етапі 36%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₁₀H₁₆N₃O₂: 210, виявлено 210

Приклад приготування 21: Метил-3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: метил-3-(4-гідроксифеніл)-2,2-диметилпропаноат

Індій(III) бромід (0,41 г, 1,16 ммоль) і диметилкетен триметилсилілметилацеталь (6,08 г, 34,9 ммоль) розчиняли у дихлорметані, після чого повільно додавали 1-(бензилокси)-4-(бромметил)бензол (6,44 г, 23,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційний розчин виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію. Після екстрагування суміші етилацетатом, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:3). (Вихід 60%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 6,96 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,75-6,68 (2H), 4,86-4,71 (1H), 3,65 (с, 3H), 2,78 (с, 2H), 1,20-1,13 (м, 6H)

Етап 2: Метил-3-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)-2,2-диметилпропаноат

Метил 3-(4-гідроксифеніл)-2,2-диметилпропаноат (2,9 г, 13,9 ммоль), синтезований на етапі 1, розчиняли в оцтовій кислоті, знижували температуру до 0°C, повільно додавали азотну кислоту (70%, 1,02 мл, 16,01 ммоль) і температуру реакції поступово підвищували до кімнатної температури протягом 1 години з наступним перемішуванням. Після завершення реакції, її екстрагували етилацетатом, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію; органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:3). (Вихід 56%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 10,47 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,68 (т, J=15,1 Гц, 3H), 2,82 (д, J=15,1 Гц, 2H), 1,20 (с, 6H)

Етап 3: метил-3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)-2,2-диметилпропаноат

Метил 3-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)-2,2-диметилпропаноат (1,97 г, 7,78 ммоль), приготовлений на етапі 2, розчиняли в метанолі, додавали Pd/C (207 мг, 0,19 ммоль), потім підключали балон з воднем і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після завершення реакції, необхідну сполуку синтезували з використанням фільтра із целіту. (Вихід 98%).

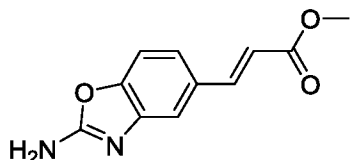
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 6,84 (с, 1H), 6,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,62-6,54 (1H), 5,44 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,65 (с, 2H), 1,12 (д, J=7,8 Гц, 6H)

Етап 4: метил-3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)-2,2-диметилпропаноат

Метил 3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)-2,2-диметилпропаноат (1,7 г, 7,61 ммоль), синтезований на етапі 3, розчиняли в метанолі, знижували до 5°C і повільно додавали при інтенсивному перемішуванні бромід ціаногену (3,1 мл, 9,14 ммоль), розчинений у 10 мл води. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, бікарбонат натрію (640 мг, 7,61 ммоль) додавали протягом 1 години, щоб довести рН реакційного розчину від 6,5 до 7,0, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом додаткової 1 години. Отриману тверду речовину відфільтровували, промивали холодною водою і перекристалізовували в етанолі з отриманням потрібної сполуки (Вихід 65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,90 (с, 2H), 1,17 (д, J=13,3 Гц, 6H)

Приклад приготування 22: метил-(Е)-3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)акрилат



Етап 1: метил-(Е)-3-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)акрилат

Гідрид натрію (2,154 г, 90 ммоль) розчиняли в 6 мл DMF у присутності азоту; метил-2-(діетоксифосфорил)ацетат (11,32 г, 53,9 ммоль) розчиняли в THF, який повільно додавали краплями, потім перемішували протягом 15 хвилин при 0°C. Далі, додавали 4-гідрокси-3-нітробензальдегід (3 г, 17,95 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Наступну реакцію проводили без додаткового очищення.

Етап 2: метил-(Е)-3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)акрилат

Метил-(Е)-3-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)акрилат (4 г, 17,92 ммоль), синтезований на етапі 1, залізо (3,5 г, 62,7 ммоль) та 3,08 мл оцтової кислоти розчиняли в 60 мл етанолу і перемішували при 75°C протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2X 30 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 20%).

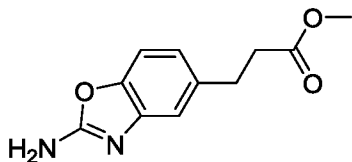
¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,59-7,42 (м, 1H), 7,07-6,88 (м, 1H), 6,88-6,74 (м, 1H), 6,73-6,58 (м, 1H), 6,29-6,10 (м, 1H), 3,82-3,63 (м, 3H), 3,35-3,21 (м, 2H)

Етап 3: метил-(Е)-3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-їл)акрилат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 6 прикладу приготування 18, використовуючи метил (Е)-3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)акрилат (0,7 г, 3,62 ммоль), синтезований на етапі 2. (Вихід 67%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,82-7,58 (м, 1H), 7,55-7,38 (м, 1H), 7,36-7,19 (м, 2H), 6,53-6,35 (м, 1H), 3,86-3,62 (3H)

Приклад приготування 23: метил-3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-їл)пропаноат



Етап 1: метил-3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)пропаноат

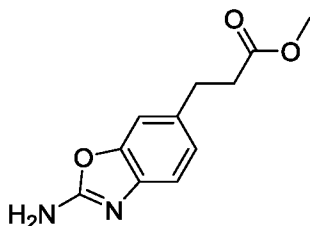
Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 3 прикладу приготування 94, використовуючи метил (Е)-3-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)акрилат (5,34 г, 23,93 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 22. Наступну реакцію проводили без додаткового очищення.

Етап 2: метил-3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-їл)пропаноат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 6 прикладу приготування 18, використовуючи метил 3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)пропаноат (4,67 г, 23,92 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 40%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₁₁H₁₃N₂O₃: 221, виявлено 221

Приклад приготування 24: метил-3-(2-амінобензо[d]оксазол-6-їл)пропаноат



Етап 1: метил-3-(4-аміно-3-гідроксифеніл)пропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 22 (етап 1) та прикладі приготування 94 (етап 3), використовуючи 3-гідрокси-4-нітробензальдегід (1,8 г, 10,77 ммоль). (Вихід на 2-му етапі 36%).

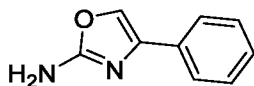
¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 6,74-6,57 (м, 1H), 6,57-6,50 (м, 1H), 6,50-6,35 (м, 1H), 3,65-3,49 (м, 3H), 2,82-2,59 (м, 2H), 2,59-2,39 (2H).

Етап 2: метил-3-(2-амінобензо[d]оксазол-6-їл)пропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 18 (етап 6), використовуючи метил 3-(4-аміно-3-гідроксифеніл)пропаноат (0,75 г, 3,87 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 51,7%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₁₁H₁₃N₂O₃: 221, виявлено 221

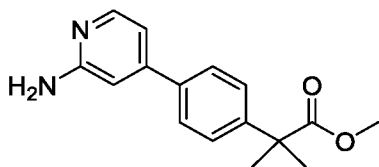
Приклад приготування 25: 4-фенілоксазол-2-амін



2-Бром-1-фенілетан-1-он (0,100 г, 0,502 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (5,12 мл), перемішували при кімнатній температурі і додавали сечовину (0,302 г, 5,12 ммоль). Після перемішування при 80°C протягом 16 годин, розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 19,8%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,74-7,55 (м, 2H), 7,55-7,44 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,30 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,15 (д, J=42,1 Гц, 2H)

Приклад приготування 26: метил-2-(4-(2-амінопіридин-4-їл)феніл)-2-метилпропаноат



Етап 1: метил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-їл)феніл)пропаноат

Метил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат (1 г, 3,89 ммоль) і біс(пінаcolato)дибор (1,481 г, 5,83 ммоль) розчиняли в толуолі (19,45 мл), додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій-дихлорметан комплекс (0,159 г, 0,194 ммоль) і ацетат калію (1,527 г, 15,56 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 годин при 110°C. Потім її фільтрували через фільтр із целіту (Celite pad), а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 72%).

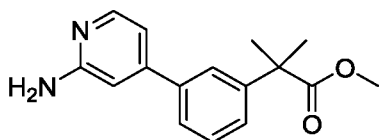
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,76 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,55 (д, J=13,7 Гц, 7H), 1,32 (с, 12H)

Етап 2: метил-2-(4-(2-амінопіридин-4-їл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 11, використовуючи метил 2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-їл)феніл)пропаноат (0,851 г, 2,80 ммоль), отриманий на етапі 1, і 4-бромпіридин-2-амін (0,484 г, 2,80 ммоль). (Вихід 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,44-7,38 (м, 2H), 6,86 (дд, J=5,5, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 4,46 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,60 (с, 6H)

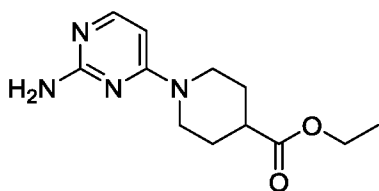
Приклад приготування 27: метил-2-(3-(2-амінопіридин-4-їл)феніл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 26, використовуючи метил 2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат (1 г, 3,89 ммоль). (Вихід на 2-ому етапі 90%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50-7,39 (м, 3H), 6,89 (дд, J=5,2, 1,5 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 1,65 (с, 6H)

Приклад приготування 28: етил-1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-4-карбоксилат



Етап 1: етил-1-(2-хлорпіримідин-4-їл) піперидин-4-карбоксилат

2,4-Дихлорпіримідин (0,1 г, 0,671 ммоль) розчиняли в етанолі (6,71 мл), додавали етил піперидин-4-карбоксилат (0,124 мл, 0,806 ммоль) і ТЕА (0,187 мл, 1,343 ммоль). Суміш перемішували при 85°C протягом 3 годин. Після перемішування під зниженим тиском, її розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 80%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,05 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,42 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,22-4,16 (2H), 3,22-3,06 (2H), 2,63 (тт, J=10,6, 4,1 Гц, 1H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,86-1,67 (2H), 1,29 (тд, J=7,2, 4,5 Гц, 3H)

Етап 2: етил-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-4-карбоксилат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 1 прикладу приготування 2, використовуючи етил 1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-4-карбоксилат (1,43 г, 5,30 ммоль), отриманий на етапі 1, і трет-бутил карбамат (0,683 г, 5,83 ммоль). (Вихід 37%).

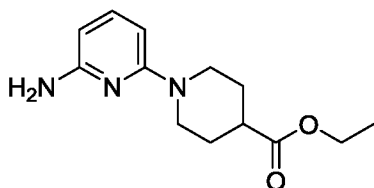
¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,88 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,04-5,92 (1H), 4,76-4,70 (1H), 4,26 (д, J=13,1 Гц, 2H), 4,22-4,09 (м, 2H), 3,09-2,93 (м, 2H), 2,66-2,50 (м, 1H), 1,98 (дд, J=13,6, 3,8 Гц, 2H), 1,82-1,68 (2H), 1,64 (с, 9H), 1,31-1,22 (м, 3H).

Етап 3: етил-1-(2-амінопіримідин-4-іл) піперидин-4-карбоксилат

Етил 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-4-карбоксилат (0,480 г, 1,370 ммоль), отриманий на етапі 2, розчиняли в DCM (12,3 мл), далі трифтороцтову кислоту (1,37 мл) розчиняли в DCM і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після перемішування під зниженим тиском суміш розчиняли в DCM і промивали водою. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 100%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 10,02-9,49 (1H), 7,56 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,90-4,54 (1H), 4,20 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,00-3,77 (1H), 3,28 (д, J=16,5 Гц, 2H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,07 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,91-1,69 (2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Приклад приготування 29: етил-1-(6-амінопіридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат



Етап 1: етил-1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат

2,6-дихлорпіридин (0,565 г, 3,82 ммоль) розчиняли в етанолі (6,71 мл) і додавали етил піперидин-4-карбоксилат (0,500 г, 3,18 ммоль) та DIPEA (1,11 мл, 6,36 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 16 годин. Після цього реакцію припиняли додаванням води, суміш розчиняли в діетиловому етері і промивали водою. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 53%).

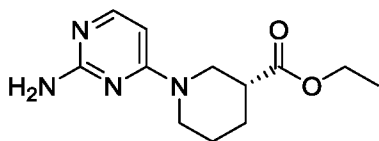
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,38-4,04 (м, 4H), 3,13-2,91 (м, 2H), 2,55 (тт, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 2,01 (дд, J=13,4, 3,4 Гц, 2H), 1,88-1,68 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Етап 2: етил 1-(6-амінопіридин-2-іл) піперидин-4-карбоксилат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 28 (етап 2, етап 3), використовуючи етил 1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат, отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-му етапі 36%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,49 (т, J=8,2 Гц, 1H), 5,95 (дд, J=8,4, 5,1 Гц, 2H), 4,19 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,94 (д, J=13,7 Гц, 2H), 3,22 (т, J=10,8 Гц, 2H), 2,69-2,54 (м, 1H), 2,08 (дд, J=13,9, 3,5 Гц, 2H), 1,98-1,79 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H)

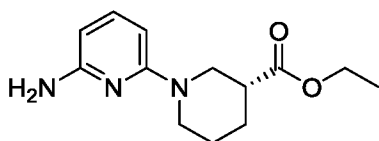
Приклад приготування 30: етил-(R)-1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 28, використовуючи етил (R)-піперидин-3-карбоксилат (0,621 мл, 4,03 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 6%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,68 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,49-6,21 (1H), 6,07 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,31 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,16 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,01 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,43-3,30 (1H), 3,30-3,16 (1H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,19-2,03 (м, 1H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,65-1,46 (м, 1H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H)

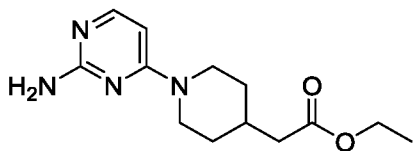
Приклад приготування 31: етил-(R)-1-(6-амінопіридин-2-іл)піперидин-3-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 29, використовуючи етил (R)-піперидин-3-карбоксилат (0,500 г, 3,18 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 37%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,49 (т, J=8,2 Гц, 1H), 5,95 (дд, J=8,4, 5,1 Гц, 2H), 4,19 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,94 (д, J=13,7 Гц, 2H), 3,22 (т, J=10,8 Гц, 2H), 2,69-2,54 (м, 1H), 2,08 (дд, J=13,9, 3,5 Гц, 2H), 1,98-1,79 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад приготування 32: етил-2-(1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)ацетат



Етап 1: етил-2-(1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)ацетат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 4 прикладу приготування 36, використовуючи етил 2-(піперидин-4-їл)ацетат (0,315 г, 1,84 ммоль), отриманий на етапі 3, 2,6-дихлорпіримідин (2,023 ммоль), і 0,77 мл тріетиламіну. (Вихід 86%).

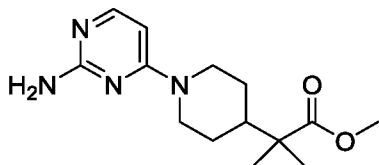
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,90-7,72 (м, 1H), 6,34-6,17 (м, 1H), 4,65-4,02 (м, 2H), 3,98 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,94-2,62 (м, 2H), 2,21-2,04 (м, 2H), 2,04-1,81 (м, 1H), 1,81-1,55 (м, 2H), 1,23-0,93 (м, 5H)

Етап 2: етил-2-(1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи етил 2-(1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)ацетат (0,45 г, 1,586 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 61%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,92-7,74 (м, 1H), 5,93 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,88-4,57 (2H), 4,32 (д, J=13,3 Гц, 2H), 4,13 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,00-2,71 (м, 2H), 2,41-2,11 (м, 2H), 2,06 (квт, J=11,2, 3,8 Гц, 1H), 1,87-1,63 (м, 2H), 1,37-1,04 (м, 5H)

Приклад приготування 33: метил 2-(1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)-2-метилпропаноат



Етап 1: метил-2-(1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як на етапі 4 прикладу приготування 36, використовуючи метил 2-метил-2-(піперидин-4-їл)пропаноат (0,26 г, 1,403 ммоль), отриманий на етапі 4 прикладу приготування 34, і 2,4-дихлорпіримідин (0,23 г, 1,544 ммоль). (Вихід 81%).

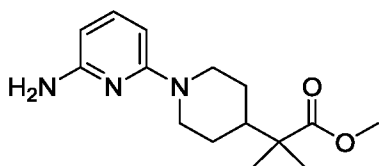
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,13-7,81 (м, 1H), 6,44-6,26 (м, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,72-3,52 (м, 3H), 2,82 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,32-1,74 (м, 2H), 1,63 (д, J=8,7 Гц, 2H), 1,43-1,16 (м, 2H), 1,16-0,91 (м, 6H)

Етап 2: метил-2-(1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3 і етап 4), використовуючи метил 2-(1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-4-їл)-2-метилпропаноат (0,344 г, 1,155 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 59%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,92-7,67 (м, 1H), 5,96-5,77 (м, 1H), 4,83 (д, J=43,0 Гц, 2H), 4,50-4,27 (м, 2H), 3,72-3,58 (м, 3H), 2,81-2,59 (м, 2H), 1,93-1,70 (м, 1H), 1,68-1,42 (м, 2H), 1,31-1,15 (м, 2H), 1,15-0,96 (м, 6H)

Приклад приготування 34: метил 2-(1-(6-амінопіридин-2-їл)піперидин-4-їл)-2-метилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоетилідин)піперидин-1-карбоксилат

Метил 2-(трифеніл-λ⁵-фосфаніліден)ацетат (15,6 г, 46,7 ммоль) і трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (5 г, 25,19 ммоль) розчиняли в 50 мл толуолу і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової хроматографії, що вихідний матеріал відсутній, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×30 мл) суміш промивали сольовим розчином (20 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а потім органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 94%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 5,70 (с, 1H), 3,74-3,63 (3H), 3,56-3,38 (м, 4H), 2,92 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,36-2,20 (м, 2H), 1,51-1,37 (м, 9H)

Етап 2: трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоетил)піперидин-1-карбоксилат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 3 прикладу приготування 94, використовуючи трет-бутил 4-(2-метокси-2-оксоетилідин)піперидин-1-карбоксилат (1 г, 3,92 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 99%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 4,20-3,96 (м, 2H), 3,75-3,64 (м, 3H), 2,73 (т, J=11,1 Гц, 2H), 2,30-2,21 (2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,70 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,51-1,41 (м, 9H), 1,17 (квд, J=12,3, 4,2 Гц, 2H)

Етап 3: трет-бутил-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл)піперидин-1-карбоксилат

1,67 мл діізопропіламіну розчиняли в 7,5 мл THF у присутності азоту, 4,66 мл n-бутиллітію повільно додавали краплями при 0°C, з наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Далі, трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоетил)-піперидин-1-карбоксилат (1 г, 3,89 ммоль), синтезований на етапі 2, розчиняли в 5 мл THF у присутності азоту, повільно додавали краплями і перемішували протягом 30 хвилин. Після цього додавали 1,22 мл метилйодиду і перемішували при -78°C протягом 1 години. Це повторювали ще раз і після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC) було підтверджено, що реакція завершилась. Реакцію зупиняли хлоридом амонію, екстрагували етилацетатом (2×20 мл), промивали сольовим розчином (10 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли органічний розчинник під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 68%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 4,14 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,70 (кв, J=4,1 Гц, 3H), 2,66 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,77-1,67 (м, 1H), 1,66-1,59 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,31-1,18 (м, 2H), 1,18-1,08 (м, 6H)

Етап 4: метил-2-метил-2-(піперидин-4-іл)пропаноат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 3 прикладу приготування 36, використовуючи трет-бутил 4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-піперидин-1-карбоксилат (0,35 г, 1,226 ммоль), синтезований на етапі 3. (Вихід 99%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₁₀H₂₀NO₂: 186, виявлено 186

Етап 5: метил-2-(1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-метилпропаноат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 4 прикладу приготування 36, використовуючи метил-2-метил-2-(піперидин-4-іл)пропаноат (0,227 г, 1,225 ммоль), синтезований на етапі 4. (Вихід 42%).

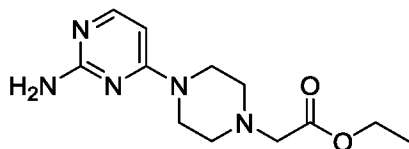
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,48-7,29 (м, 1H), 6,60-6,48 (1H), 6,48-6,37 (1H), 4,44-4,23 (м, 2H), 3,73-3,54 (м, 3H), 2,83-2,62 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 1H), 1,71-1,47 (м, 2H), 1,47-1,19 (м, 2H), 1,19-1,05 (м, 6H)

Етап 6: метил-2-(1-(6-амінопіридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3 і етап 4), використовуючи метил 2-(1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-метилпропаноат (0,16 г, 0,539 ммоль), синтезований на етапі 5. (Вихід на 2-ому етапі 43%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,30-7,17 (м, 1H), 6,07-5,91 (м, 1H), 5,91-5,73 (м, 1H), 4,29 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,12 (д, J=18,8 Гц, 2H), 3,66 (дд, J=15,8, 14,9 Гц, 3H), 2,75-2,50 (2H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,61-1,43 (м, 2H), 1,43-1,26 (м, 2H), 1,18-1,04 (м, 6H)

Приклад приготування 35: етил-2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл)ацетат



Етап 1: трет-бутил-4-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперазин-1-карбоксилат

2,4-дихлорпіримідин (0,200 г, 1,343 ммоль) розчиняли в DCM (6,71 мл), після чого додавали трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (0,300 г, 1,611 ммоль) і DIPEA (0,586 мл, 3,36 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску його розчиняли в етилацетаті та промивали водою. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 83%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,06 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,38 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,71-3,59 (3H), 3,57-3,45 (м, 4H), 1,52-1,43 (9H)

Етап 2: 2-Хлор-4-(піперазин-1-їл)піримідин гідрохлорид

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 3 прикладу приготування 28, використовуючи трет-бутил-4-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперазин-1-карбоксилат (0,332 г, 1,11 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D4) δ 8,25 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=7,1, 1,1 Гц, 1H), 4,15 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,40 (т, J=5,3 Гц, 4H)

Етап 3: етил-2-(4-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперазин-1-їл)ацетат

2-Хлор-4-(піперазин-1-їл)піримідин гідрохлорид (0,095 г, 0,404 ммоль), отриманий на етапі 2, розчиняли в ацетонітрилі (4 мл), потім додавали етил-2-бромацетат (0,067 мл, 0,606 ммоль) і карбонат калію (0,168 г, 1,212 ммоль). Суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску його розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 33%).

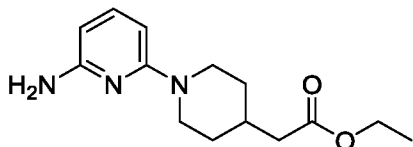
¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,04 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,39 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,20 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 4H), 3,27 (с, 2H), 2,67 (т, J=5,1 Гц, 4H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Етап 4: етил-2-(4-(2-амінопіримідин-4-їл)піперазин-1-їл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 2, використовуючи етил 2-(4-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперазин-1-їл)ацетат (0,038 г, 133 ммоль), отриманий на етапі 3. (Вихід на 2-ому етапі 33%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,84 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,91 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,62 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,24 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,60 (т, J=5,1 Гц, 4H), 1,31-1,23 (м, 3H)

Приклад приготування 36: етил-2-(1-(6-амінопіридин-2-їл)піперидин-4-їл)ацетат



Етап 1: трет-бутил-4-(2-етокси-2-оксоетилідин)піперидин-1-карбоксилат

Етил-2-(діетоксифосфорил)ацетат (6,75 г, 30,1 ммоль) розчиняли в 40 мл THF у присутності азоту, додавали гідрид натрію (1,204 г, 50,2 ммоль) при 0°C, а трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (5 г, 25,19 ммоль) розчиняли в 10 мл THF і повільно додавали краплинами. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 годин, було підтверджено за допомогою тонкошарової хроматографії (TLC), що вихідний матеріал виявлено не було. Реакцію припиняли хлоридом амонію, екстрагували етилацетатом (2×30 мл) і промивали сольовим розчином (20 мл); органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 25%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 5,51 (с, 1H), 4,19-4,01 (м, 2H), 3,95-3,78 (м, 2H), 3,56-3,43 (м, 2H), 3,08-2,91 (2H), 2,07 (д, J=38,4 Гц, 2H), 1,55-1,36 (9H), 1,31-1,18 (м, 3H)

Етап 2: трет-бутил-4-(2-етокси-2-оксоетилідин)піперидин-1-карбоксилат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 3 прикладу приготування 94, використовуючи трет-бутил-4-(2-етокси-2-оксоетилідин)піперидин-1-карбоксилат (0,6 г, 2,228 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 99%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 4,26-3,90 (м, 4H), 2,84-2,58 (м, 2H), 2,21 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,01-1,78 (м, 1H), 1,73-1,59 (2H), 1,48-1,39 (м, 9H), 1,32-1,19 (м, 3H), 1,19-1,02 (м, 2H)

Етап 3: етил 2-(піперидин-4-їл)ацетат

Трет-бутил-4-(2-етокси-2-оксоетил)піперидин-1-карбоксилат (0,6 г, 2,248 ммоль), отриманий на етапі 2, розчиняли у 10 мл дихлорметану, 2,76 мл 4,0 М розчину соляної кислоти (у 1,4-діоксані) додавали краплинами та перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакцію зупиняли додаванням 1 N водного розчину гідроксиду натрію, екстрагували етилацетатом (2x15 мл) і промивали сольовим розчином (10 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 99%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₉H₁₈NO₂: 172, виявлено 172

Етап 4: етил-2-(1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетат

Етил-2-(піперидин-4-іл)ацетат (0,385 г, 2,247 ммоль), отриманий на етапі 3, 2,6-дихлорпіридин (0,399 г, 2,7 ммоль) та 0,982 мл DIPEA розчиняли в 8 мл DMF та перемішували при 100°C протягом 15 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC) того, що реакція завершена, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2x15 мл) його промивали сольовим розчином (20 мл), а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 35%).

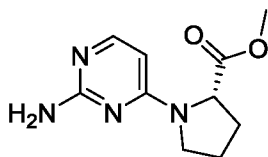
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,38 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,57 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,38-4,23 (2H), 4,17 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,88 (тд, J=12,7, 2,3 Гц, 2H), 2,36-2,19 (м, 2H), 2,17-1,98 (м, 1H), 1,88-1,75 (2H), 1,37-1,19 (м, 5H)

Етап 5: етил-2-(1-(6-амінопіридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи етил-2-(1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетат (0,22 г, 0,778 ммоль), отриманий на етапі 4. (Вихід на 2-ому етапі 69%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,30 (с, 1H), 6,03 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,33-4,22 (2H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,80 (т, J=12,2 Гц, 2H), 2,28 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,02 (тт, J=11,3, 3,8 Гц, 1H), 1,80 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,41-1,21 (м, 5H)

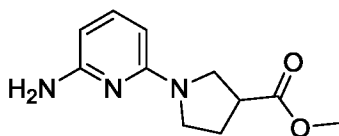
Приклад приготування 37: метил-(2-амінопіримідин-4-іл)-L-пролінат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 28, використовуючи метил L-пролінат гідрохлорид (0,267 г, 1,611 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 40%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,88 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,03-5,72 (1H), 4,70 (с, 2H), 4,65-4,41 (1H), 3,88-3,70 (3H), 3,70-3,55 (1H), 3,55-3,30 (1H), 2,52-2,22 (1H), 2,22-2,00 (м, 3H)

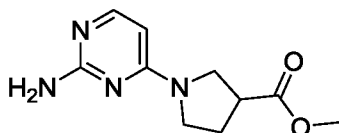
Приклад приготування 38: метил 1-(6-амінопіридин-2-іл)піролідин-3-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 29, використовуючи метил піролідин-3-карбоксилат гідрохлорид (0,500 г, 3,02 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 10%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,26 (м, 1H), 5,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,77 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,26-4,07 (м, 2H), 3,85-3,70 (м, 4H), 3,70-3,53 (м, 2H), 3,53-3,37 (м, 1H), 3,18 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,37-2,20 (м, 2H)

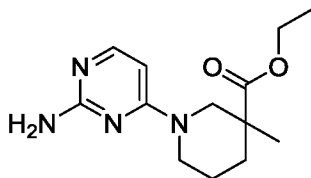
Приклад приготування 39: метил 1-(2-амінопіримідин-4-іл)піролідин-3-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 28, використовуючи метил піролідин-3-карбоксилат гідрохлорид (0,667 г, 4,03 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 14%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,77 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,69 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,79-3,65 (м, 4H), 3,65-3,46 (м, 2H), 3,40 (с, 1H), 3,13 (т, J=7,0 Гц, 1H), 2,21 (д, J=7,0 Гц, 2H)

Приклад приготування 40: етил-1-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбоксилат



Етап 1: 1-(трет-бутил)-3-етил піперидин-1,3-бікарбоксилат

Етил піперидин-3-карбоксилат (1,0 г, 6,36 ммоль) розчиняли в DCM (50 мл), потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,754 мл, 7,63 ммоль) і TEA (1,733 мл, 12,72 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після цього реакцію припиняли додаванням води, суміш розчиняли в DCM і промивали водою. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли органічний розчинник під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 70%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 4,16 (кв, J=7,1 Гц, 3H), 3,94 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,93 (с, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 2,45 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,06 (дд, J=13,1, 4,0 Гц, 1H), 1,72 (дт, J=13,1, 3,7 Гц, 1H), 1,68-1,59 (м, 1H), 1,51-1,45 (м, 10H), 1,32-1,17 (м, 3H)

Етап 2: 1-(трет-бутил)-3-етил 3-метилпіперидин-1,3-бікарбоксилат

Диізопропіламін (1,277 мл, 8,96 ммоль) розчиняли в THF (22,4 мл), потім додавали n-бутиллітій (3,58 мл, 8,96 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 10 хвилин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, далі температуру знижували до -78°C. До реакційної суміші додавали 1-(трет-бутил) 3-етил піперидин-1,3-бікарбоксилат (1,153 г, 4,48 ммоль), отриманий на етапі 1 і розчинений в THF (22,40 мл). Після перемішування при -78°C протягом 1 години додавали йодометан (0,336 мл, 5,37 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакцію припиняли водним розчином хлориду амонію, реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли органічний розчинник під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 21%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 4,21-4,03 (м, 2H), 3,82 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,48-3,36 (м, 1H), 3,32-3,18 (м, 1H), 3,17-3,07 (1H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,58 (д, J=7,3 Гц, 1H), 1,56 (с, 1H), 1,52 (дд, J=9,6, 4,1 Гц, 0H), 1,48-1,38 (м, 11H), 1,29-1,20 (м, 3H), 1,14 (с, 3H)

Етап 3: етил-3-метилпіперидин-3-карбоксилат гідрохлорид

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 2 прикладу приготування 1, використовуючи 1-(трет-бутил) 3-етил-3-метилпіперидин-1,3-бікарбоксилат (0,250 г, 0,921 ммоль), отриманий на етапі 2, і використовували негайно на наступному етапі без додаткового очищення.

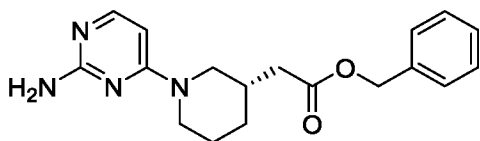
m/z (M+H)⁺ розраховано для C₉H₁₈NO₂: 172, виявлено 172

Етап 4: етил-1-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбоксилат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 28, використовуючи етил-3-метилпіперидин-3-карбоксилат гідрохлорид (0,191 г, 0,921 ммоль), отриманий на етапі 3. (Вихід на 3-ому етапі 45%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,83 (кв, J=6,2 Гц, 1H), 6,01 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,84 (д, J=17,1 Гц, 2H), 4,31-4,02 (м, 3H), 3,98 (д, J=12,2 Гц, 1H), 3,24-2,93 (м, 2H), 2,18 (дт, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 1,69-1,53 (м, 2H), 1,53-1,41 (м, 1H), 1,20-0,94 (м, 6H)

Приклад приготування 41: Бензил-(S)-2-(1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)ацетат



Етап 1: (R)-1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-3-карбонова кислота

Проміжну сполуку, отриману у прикладі приготування 30, етил-(R)-1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-3-карбоксилат (0,950 г, 3,52 ммоль), додавали до THF (17,6 мл) та етанолу (17,6 мл), потім додавали 6 N водний розчин гідроксиду натрію (2,94 мл, 17,61 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після перемішування під зниженим тиском, реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 66%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,43 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,40-4,18 (1H), 4,18-4,11 (2H), 4,02 (с, 1H), 3,39 (дд, J=13,5, 9,4 Гц, 1H), 3,25 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,61-2,44 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,93-1,70 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,25 (тд, J=7,1, 2,7 Гц, 3H)

Етап 2: Бензил (S)-2-(1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-3-їл)ацетат

(R)-1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-3-карбонову кислоту (0,300 г, 1,241 ммоль), отриману на етапі 1, розчиняли в DCM (12,4 мл), потім послідовно додавали краплинами оксалілхлорид (0,543 мл, 6,21 ммоль) і DMF (0,481 мкл, 6,21 мкмоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, розчинник видаляли під зниженим тиском. Реакційну суміш розчиняли в ацетонітрилі (10,3 мл) і THF (10,3 мл), а потім додавали триметилсилілдіазометан (1,86 мл, 3,72 ммоль), розчинений в 2 М у діетиловому етері при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, розчинник видаляли під зниженим тиском. Реакційну суміш розчиняли в 2,4,6-триметилпіридині (8,26 мл), додавали бензиловий спирт (0,271 мл, 2,61 ммоль), після чого перемішували при 180°C протягом 7 хвилин. Після цього реакцію припиняли додаванням води, реакційну суміш розчиняли в діетиловому етері, промивали водою і висушували над сульфатом магнію. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 52%).

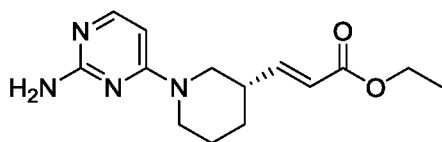
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,07 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,49 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,49-4,17 (1H), 4,06 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=13,3, 9,3 Гц, 1H), 3,40-3,26 (м, 1H), 2,73-2,59 (м, 1H), 2,17 (дд, J=17,7, 4,6 Гц, 1H), 2,01-1,79 (м, 2H), 1,73-1,54 (м, 1H)

Етап 3: Бензил-(S)-2-(1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-3-їл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 2, використовуючи бензил-(S)-2-(1-(2-хлорпіримідин-4-їл)піперидин-3-їл)ацетат (0,224 г, 0,648 ммоль), отриманий на етапі 2. (Вихід на 2-ому етапі 40%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 5H), 5,89 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,17 (т, J=12,8 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,18 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,77 (дд, J=13,1, 10,1 Гц, 1H), 2,44-2,25 (м, 2H), 2,07 (дд, J=10,7, 7,3 Гц, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,72 (дт, J=13,4, 4,0 Гц, 1H), 1,60-1,47 (м, 1H), 1,39-1,22 (м, 1H)

Приклад приготування 42: етил-(с,Е)-3-(1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-3-їл)акрилат



Етап 1: трет-бутил (R)-3-формілпіперидин-1-карбоксилат

1-(трет-бутил) 3-етил піперидин-1,3-дикарбоксилат (1,73 г, 6,72 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 40, розчиняли в толуолі (67,2 мл), після чого додавали краплинами 1 М діізобутилалюміній гідрид (16,81 мл, 16,81 ммоль) при -78°C і перемішували протягом 3 годин і 30 хвилин.

Реакцію припиняли повільним додаванням етилацетату (10 мл) та метанолу (5 мл) при -78°C. Через 15 хвилин додавали 1 М водний розчин калію-натрію тартрату і перемішували протягом 1 години, після чого розводили етилацетатом і фільтрували, для того щоб видалити преципітат. Органічний розчинник видаляли під зниженим тиском і потім очищали колонкою з силікагелем для отримання бажаного продукту. (Вихід 20%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,69 (с, 1H), 3,91 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,31 (дд, J=13,5, 8,5 Гц, 1H), 3,14-2,99 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 1,93 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,76-1,59 (м, 2H), 1,52-1,46 (м, 1H), 1,46-1,36 (9H)

Етап 2: трет-бутил-(с,Е)-3-(3-етокси-3-оксипро-1-фен-1-їл)піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил (R)-3-формілпіперидин-1-карбоксилат (0,283 г, 1,327 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в DCM (6,63 мл), додавали етил 2-(трифеніл-15-фосфаніліден) ацетат (0,601 г, 1,725 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли під зниженим тиском і далі очищували на колонці із силікагелем, щоб отримати потрібний продукт. (Вихід 96%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 6,83 (дд, J=15,8, 6,6 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=16,0, 1,4 Гц, 1H), 4,18 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,89 (тд, J=8,6, 4,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,43-2,22 (м, 1H), 1,87 (дд, J=13,0, 3,9 Гц, 1H), 1,67 (дт, J=13,0, 3,9 Гц, 1H), 1,48 (с, 1H), 1,43 (д, J=14,6 Гц, 9H), 1,41-1,31 (м, 1H), 1,27 (дд, J=13,5, 6,2 Гц, 3H)

5 Етап 3: етил-(с,Е)-3-(1-(2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)акрилат

Етил (с,Е)-3-(піперидин-3-іл)акрилат гідрохлорид отримували у подібний спосіб по етапу 2 прикладу приготування 1, використовуючи трет-бутил (с,Е)-3-(3-етокси-3-оксипро-1-фен-1-іл)піперидин-1-карбоксилат, отриманий на етапі 2, а потім бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 1 прикладу приготування 28 без додаткового очищення. (Вихід 91%).

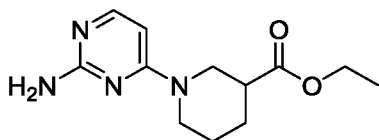
10 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=15,8, 7,1 Гц, 1H), 6,39 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,89 (дд, J=16,0, 1,4 Гц, 1H), 4,51-4,15 (м, 3H), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,86 (дд, J=13,0, 10,7 Гц, 1H), 2,51-2,31 (м, 1H), 2,01-1,92 (1H), 1,90-1,78 (1H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,52-1,41 (м, 1H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Етап 4: етил (с,Е)-3-(1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)акрилат

15 Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 2, використовуючи етил (с,Е)-3-(1-(2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)акрилат, отриманий на етапі 3. (Вихід на 2-ому етапі 49%).

20 ¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,94-7,81 (м, 1H), 6,91 (дд, J=15,9, 7,0 Гц, 1H), 5,97 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,95-5,84 (1H), 4,73 (д, J=18,0 Гц, 2H), 4,41 (с, 1H), 4,23 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,20-4,06 (м, 1H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,78 (дд, J=13,1, 10,4 Гц, 1H), 2,48-2,31 (1H), 1,98 (д, J=12,5 Гц, 1H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,53-1,42 (м, 1H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Приклад приготування 43: етил-1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-карбоксилат

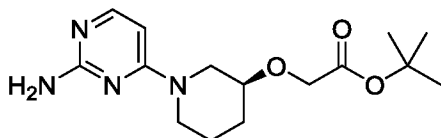


25

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 28, використовуючи етил піперидин-3-карбоксилат (0,626 мл, 4,03 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 14%).

30 ¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,01 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,58-4,29 (1H), 4,29-4,14 (2H), 4,14-4,01 (1H), 3,33-3,12 (1H), 3,12-2,98 (1H), 2,67-2,43 (м, 1H), 2,23-1,96 (1H), 1,82 (д, J=4,0 Гц, 1H), 1,74-1,61 (1H), 1,56 (с, 1H), 1,39-1,23 (3H)

Приклад приготування 44: трет-бутил (S)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)ацетат



35

Етап 1: Бензил-(S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

40 (S)-піперидин-3-ол гідрохлорид (1,0 г, 7,27 ммоль) розчиняли в DCM (14,5 мл), додавали TEA (2,026 мл, 14,53 ммоль) і краплинами додавали бензилкарбонохлоридат (1,025 мл, 7,27 ммоль) при 0°C протягом 2 годин і 30 хвилин. Суміш далі перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, розбавляли DCM і промивали 1 N водним розчином HCl. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, після чого органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Його використовували в наступній реакції негайно без додаткового очищення.

45 ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,57-7,31 (м, 5H), 5,27-5,19 (2H), 3,90-3,70 (м, 2H), 3,61 (с, 1H), 3,38-3,15 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,87-1,73 (1H), 1,73-1,46 (м, 3H)

Етап 2: Бензил (S)-3-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоетокси)піперидин-1-карбоксилат

50 Після розчинення бензил (S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (7,27 ммоль), отриманого на етапі 1, у толуолі (14,5 мл), додавали трет-бутил-2-бромацетат (1,611 мл, 10,91 ммоль) і тетра-н-бутиламонію гідросульфат (0,074 г, 0,218 ммоль), розчинені у 5 мл води. Гідроксид натрію (7,27 г, 182 ммоль), розчинений в 7,27 мл води, додавали краплинами до реакційної суміші. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, її розчиняли в етилацетаті та промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над

сульфатом магнію і видаляли органічний розчинник під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (вихід 59%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,46-7,26 (5H), 5,11 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,88 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,66 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,41 (с, 1H), 3,21-3,07 (2H), 1,96 (с, 1H), 1,77 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,59 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H)

Етап 3: трет-бутил (S)-2-(піперидин-3-іл-окси)ацетат

Бензил (S)-3-(2-(трет-бутоксиді)ацетат)піперидин-1-карбоксилат, отриманий на етапі 2, розчиняли в етанолі (21,2 мл), а потім додавали Pd/C (0,1485 г, 1,395 ммоль) і проводили реакцію зняття захисту за допомогою водневого балона. Після фільтрації через целіт розчинник видаляли при зниженому тиску та очищали на колонці з силікагелем для отримання бажаного продукту. (Вихід 100%).

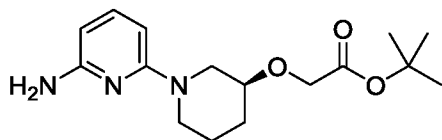
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 4,03 (дд, J=25,9, 16,5 Гц, 2H), 3,45-3,31 (м, 1H), 3,09 (дд, J=12,4, 2,6 Гц, 1H), 2,90-2,78 (м, 1H), 2,78-2,62 (2H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,79-1,70 (1H), 1,61 (тт, J=12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,56-1,39 (м, 11H)

Етап 4: трет-бутил (S)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 28, використовуючи трет-бутил-(S)-2-(піперидин-3-іл-окси)ацетат (0,517 г, 1,577 ммоль), отриманий на етапі 3. (Вихід на 3-ому етапі 50%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,83 (т, J=3,2 Гц, 1H), 5,96 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,15 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,06-4,00 (2H), 3,87 (с, 1H), 3,41 (т, J=4,1 Гц, 1H), 3,21-3,04 (м, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,83 (с, 1H), 1,53-1,38 (м, 11H)

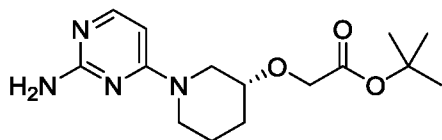
Приклад приготування 45: трет-бутил (S)-2-((1-(6-амінопіримідин-2-іл)піперидин-3-іл)окси)ацетат



Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 1 прикладу приготування 29 та прикладу приготування 2, використовуючи трет-бутил (S)-2-(піперидин-3-іл-окси)ацетат (0,503 г, 2,336 мл), отриманий на етапі 3 прикладу приготування 44. (Вихід на 3-ому етапі 6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,01 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=12,3, 4,1 Гц, 1H), 4,22-4,09 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,45 (тд, J=9,1, 4,4 Гц, 1H), 2,92-2,80 (м, 2H), 2,09 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,89-1,74 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,47 (с, 9H)

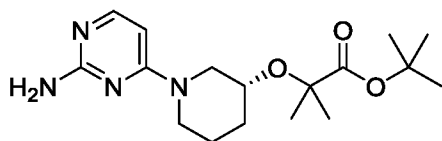
Приклад приготування 46: трет-бутил (R)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)ацетат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 44, використовуючи (R)-піперидин-3-ол гідрохлорид (1,0 г, 7,27 ммоль). (Вихід на 5-ому етапі 23%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,80 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,96 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,21-4,08 (1H), 4,08-3,96 (2H), 3,84 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,55-3,37 (м, 1H), 3,27-3,08 (2H), 2,29-1,89 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,47 (с, 9H)

Приклад приготування 47: трет-бутил (R)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)-2-метилпропаноат



Етап 1: (R)-1-бензилпіперидин-3-ол

(R)-піперидин-3-ол гідрохлорид (1,0 г, 7,27 ммоль) розчиняли в DMF (14,5 мл) і додавали карбонат калію (2,210 г, 15,99 ммоль) та бензилбромід (0,951 мл, 7,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 3 днів. Після відфільтровування карбонату калію, DMF розчинник видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 57%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,33 (тд, J=8,0, 6,1 Гц, 4H), 7,28-7,23 (м, 1H), 3,84 (т, J=3,8 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,50 (д, J=14,0 Гц, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,95-1,74 (1H), 1,75-1,46 (м, 3H)

Етап 2: трет-бутил (R)-2-((1-бензилпіперидин-3-іл)окси)ацетат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 44, використовуючи (R)-1-бензилпіперидин-3-ол (0,785 г, 4,10 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 40%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,39-7,26 (м, 4H), 7,24-7,20 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,06-2,91 (м, 1H), 2,65 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,90 (3H), 1,71 (дт, J=13,7, 3,7 Гц, 1H), 1,55-1,46 (1H), 1,46-1,40 (м, 9H), 1,28 (ддд, J=22,1, 12,2, 4,5 Гц, 1H)

Етап 3: трет-бутил (R)-2-((1-бензилпіперидин-3-іл)окси)-2-метилпропаноат

Після розчинення трет-бутил (R)-2-((1-бензилпіперидин-3-іл)окси)ацетату (0,507 г, 1,660 ммоль), отриманого на етапі 2 в THF (10 мл), додавали літій біс(триметилсиліл)амід (1,938 мл, 2,52 ммоль) при -78°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, суміш охолоджували до -78°C, після цього додавали йодметан (0,068 мл, 1,109 ммоль), розчинений в THF (0,7 мл). Суміш перемішували знову при кімнатній температурі протягом 1 години. Трет-бутил 2-(((R)-1-бензилпіперидин-3-іл)окси)пропаноат, до якого була додана одна метильна група, отримували очищенням на колонці з силікагелем. Цей же метод повторювали для отримання бажаного продукту. (Вихід 38%).

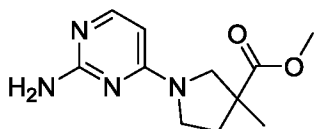
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,28 (д, J=4,6 Гц, 4H), 7,24-7,15 (м, 1H), 3,48 (д, J=3,7 Гц, 2H), 3,46-3,37 (м, 1H), 3,01 (дт, J=10,5, 2,1 Гц, 1H), 2,76-2,64 (м, 1H), 2,04-1,81 (м, 4H), 1,64 (тт, J=10,2, 3,4 Гц, 1H), 1,58-1,45 (м, 1H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 9H), 1,34 (с, 3H), 1,33-1,29 (м, 3H), 1,29-1,14 (м, 1H).

Етап 4: трет-бутил (R)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 44 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил (R)-2-((1-бензилпіперидин-3-іл)окси)-2-метилпропаноат, отриманий на етапі 3. (Вихід на 4-ому етапі 43%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,14 (д, J=95,6 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,54 (с, 1H), 3,13 (с, 2H), 2,33-2,01 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,38 (д, J=14,2 Гц, 6H)

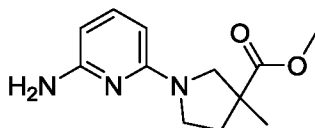
Приклад приготування 48: метил-1-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-метилпіролідин-3-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 40, використовуючи метил піролідин-3-карбоксилат гідрохлорид (1,0 г, 6,04 ммоль). (Вихід на 6-ому етапі 30%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,72 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,99-3,76 (1H), 3,71 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 2,54-2,36 (1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,38 (с, 3H)

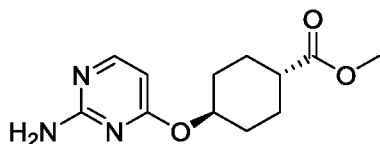
Приклад приготування 49: метил-1-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 29, використовуючи проміжну сполуку, метил 3-метилпіролідин-3-карбоксилат гідрохлорид (0,390 г, 2,171 ммоль), отриманий у прикладі приготування 48. (Вихід на 3-ому етапі 10%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,22 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,78 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,71 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,83 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,57-3,41 (м, 2H), 3,32 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,51-2,36 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,37 (с, 3H)

Приклад приготування 50: метил (1r,4r)-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Етап 1: метил (1r,4r)-4-гідроксициклогексан-1-карбоксилат

(1r,4r)-4-гідроксициклогексан-1-карбонову кислоту (0,300 г, 2,081 ммоль) розчиняли в метанолі (10 мл) і додавали сірчану кислоту (0,017мл, 0,312 ммоль). Після перемішування при 60°C протягом 16 годин, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском і очищали колонкою з силікагелем для отримання бажаного продукту. (Вихід 100%).

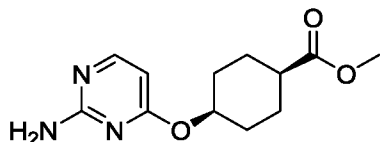
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,25 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,64-6,50 (м, 1H), 5,16-5,15 (1H), 3,73-3,62 (м, 3H), 2,35 (тт, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 2,18 (дт, J=12,8, 3,5 Гц, 2H), 2,07 (дд, J=14,2, 3,7 Гц, 2H), 1,74-1,56 (м, 2H), 1,49 (ддд, J=23,0, 12,7, 3,5 Гц, 2H)

Етап 2: метил (1r,4r)-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 117, використовуючи метил (1r,4r)-4-гідроксициклогексан-1-карбоксилат (0,333 г, 2,105 ммоль). (Вихід на 2-ому етапі 28%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,98 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,01 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,12-4,89 (м, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,68 (дд, J=7,3, 2,7 Гц, 5H), 2,44-2,26 (м, 1H), 2,20-1,99 (м, 4H), 1,71-1,57 (м, 2H), 1,52 (с, 1H), 1,41 (дд, J=12,6, 3,4 Гц, 1H)

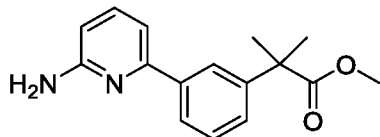
Приклад приготування 51: метил (1s,4s)-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 50, використовуючи (1s,4s)-4-гідроксициклогексан-1-карбонову кислоту (1,000 г, 6,94 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 20%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,93 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,00 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,20-4,97 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,45-2,31 (м, 1H), 2,04-1,81 (м, 4H), 1,79-1,52 (м, 4H)

Приклад приготування 52: метил 2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат



Етап 1: метил 2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

Після розчинення метил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноату (250 мг, 0,972 ммоль), 4,4,4,4,5,5,5-октаметил-2,2-ди(1,3,2-діоксаборолану) (296 мг, 1,17 ммоль), ацетату калію (286 мг, 2,92 ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен-паладію (II)дихлорид дихлорметан комплексу (39,7 мг, 0,0490 ммоль) у 9,72 мл 1,4-діоксану, розчинений кисень було видалено за допомогою барботування азотом при перемішуванні, а доступ зовнішнього повітря був перекритий в герметичній ємності. Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 15 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Після фільтрування через фільтр із целіту і видалення органічного розчинника при зниженому тиску, бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 94%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,77 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,46-7,37 (1H), 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,34 (с, 12H)

Етап 2: метил-2-(3-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Метил 2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (279 мг, 0,917 ммоль), синтезований на етапі 1, і трет-бутил-(6-бромпіридин-2-іл)карбамат (251 мг, 0,917 ммоль), отриманий у прикладі приготування 73, 2 М водний розчин карбонату натрію (1,38 мл, 2,75 ммоль) і біс(трифенілфосфіно)дихлорпаладій (64 мг, 0,092 ммоль) розчиняли в 7,64 мл

диметоксиетану, розчинений кисень було видалено за допомогою барботування азотом при перемішуванні, а доступ зовнішнього повітря був перекритий в герметичній ємності. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 15 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Після фільтрування через фільтр із целіту і видалення органічного розчинника при зниженому тиску, реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 72%).

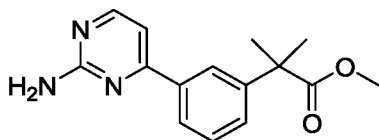
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (дт, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,76-7,66 (1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,64 (с, 6H), 1,55 (с, 9H)

Етап 3: метил-2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 4 прикладу приготування 19, використовуючи метил 2-(3-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (244 мг, 0,659 ммоль), синтезований на етапі 2. (Вихід 81%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,92 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,84-7,70 (м, 1H), 7,50 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,54-6,39 (1H), 4,49 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,64 (с, 6H)

Приклад приготування 53: метил-2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат



Етап 1: метил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

Метил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат (0,5 г, 1,944 ммоль) і 4,4,4,4,5,5,5-оксаметил-2,2-біс(1,3,2-діоксаборолан) (0,494 г, 1,944 ммоль), ацетат калію (0,478 г, 4,862 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцендихлор-паладію (II)дихлорметан комплекс (0,08 г, 0,098 ммоль) розчиняли в 8 мл 1,4-діоксану і перемішували при 110°C протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою TLC, що реакція завершена, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×15 мл) його промивали сольовим розчином (20 мл); органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 85%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,76 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,71-3,53 (м, 3H), 1,59 (с, 6H), 1,33 (с, 12H)

Етап 2: метил-2-(3-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Метил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат, отриманий на етапі 1 (0,25 г, 0,822 ммоль), 2,4-дихлорпіримідин (0,147 г, 0,986 ммоль), 1 мл карбонату натрію і біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид (0,058 г, 0,082 ммоль) розчиняли в 4 мл DME і перемішували при 100°C протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою TLC завершення реакції органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×15 мл) його промивали сольовим розчином (20 мл), органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 80%).

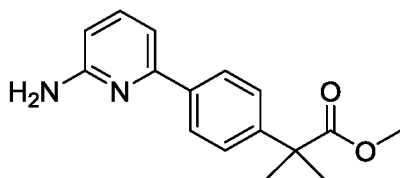
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,66-8,55 (м, 1H), 8,05 (дд, J=15,1, 1,8 Гц, 1H), 7,98-7,85 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,56-7,38 (м, 2H), 3,70-3,59 (3H), 1,67-1,58 (м, 6H)

Етап 3: метил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 2-(3-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,19 г, 0,653 ммоль), отриманий на етапі 2. (Вихід на 2-ому етапі 64%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,50-7,38 (2H), 7,06 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,65 (т, J=15,3 Гц, 3H), 1,63 (с, 6H)

Приклад приготування 54: метил-2-(4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат



Етап 1: метил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 1 прикладу приготування 53, використовуючи метил 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат (1 г, 3,89 ммоль). (Вихід 95%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,80 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 3,74-3,59 (м, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,37-1,32 (м, 12H)

Етап 2: метил 2-(4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 53, використовуючи метил 2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (0,62 г, 2,038 ммоль), отриманий на етапі 1, і трет-бутил (6-хлорпіридин-2-іл)карбамат (0,559 г, 2,446 ммоль). (Вихід 62%).

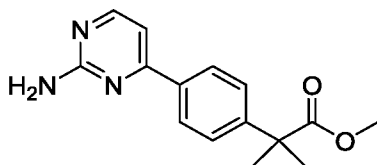
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,88 (дт, J=8,5, 2,1 Гц, 2H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,31 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,52 (с, 9H)

Етап 3: метил 2-(4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 4 прикладу приготування 19, використовуючи метил 2-(4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,467 г, 1,263 ммоль), отриманий на етапі 2. (Вихід 78%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,99-7,75 (м, 2H), 7,57-7,44 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,16-6,94 (м, 1H), 6,51-6,35 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,72-3,51 (м, 3H), 1,73-1,51 (м, 6H)

Приклад приготування 55: метил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат



Етап 1: метил 2-(4-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 53, використовуючи метил 2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (0,7 г, 2,301 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 54, і 2,4-дихлорпіримідин (0,411 г, 2,76 ммоль). (Вихід 99%).

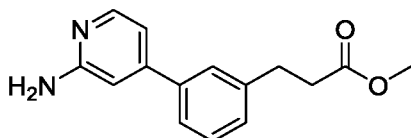
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,65-8,56 (м, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,61 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 3,66 (д, J=5,5 Гц, 3H), 1,62 (д, J=9,6 Гц, 6H)

Етап 2: метил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 2-(4-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,59 г, 2,029 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 44%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,43-8,20 (м, 1H), 8,05-7,83 (м, 2H), 7,54-7,34 (2H), 7,06-6,89 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,70-3,55 (м, 3H), 1,69-1,51 (м, 6H)

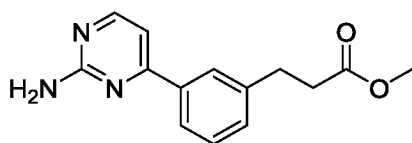
Приклад приготування 56: метил 3-(3-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)пропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 26, використовуючи метил 3-(3-бромфеніл)пропаноат (1 г, 4,11 ммоль). (Вихід на 2-ому етапі 69%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,13 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,89 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,64-4,42 (2H), 3,70 (с, 3H), 3,04 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,70 (т, J=7,8 Гц, 2H)

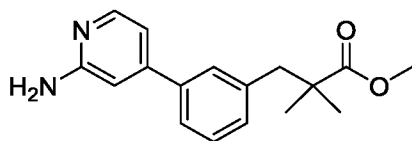
Приклад приготування 57: метил 3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)пропаноат



Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб, як на етапі 1 прикладу приготування 28 та прикладу приготування 2, використовуючи проміжну сполуку, метил 3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)пропаноат (0,200 г, 0,689 ммоль), отриману у прикладі приготування 56. (Вихід на 3-му етапі 43%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,33 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,47-7,37 (1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,57-5,31 (2H), 3,70 (д, J=22,6 Гц, 3H), 3,03 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,69 (т, J=7,8 Гц, 2H)

Приклад приготування 58: метил-3-(3-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: метил 3-(3-бромфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Диізопропіламін (20,5 мл, 144 ммоль) додавали до 400 мл безводного тетрагідрофурану, повільно додавали краплями 2,5 М n-бутиллітій (57,6 мл, 144 ммоль) при -78°C. Реакційний розчин перемішували при тій же температурі протягом 20 хвилин. Температуру реакційного розчину доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 10 хвилин, потім знижували до -78°C і перемішували протягом 10 хвилин. Реакційний розчин додавали краплями до метилізобутирату (16,5 мл, 144 ммоль), розчиненого у 100 мл безводного тетрагідрофурану. Реакційний розчин перемішували при -78°C протягом 1 години, і повільно додавали краплями 1-бром-3-(бромметил)бензол (30,0 г, 120 ммоль), розчинений у 100 мл безводного тетрагідрофурану. Реакційний розчин доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 20 хвилин. Реакцію завершували додаванням 1 N водного розчину соляної кислоти до реакційного розчину, з подальшою екстракцією діетиловим ефіром. Органічний шар концентрували при зниженому тиску і потім очищали колонкою з силікагелем (етилацетат:гексан), для того щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 72%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,26-7,20 (1H), 7,13 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,81 (с, 2H), 1,18 (с, 6H)

Етап 2: метил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)пропаноат

Бажаний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 1 прикладу приготування 52, використовуючи метил 3-(3-бромфеніл)-2,2-диметилпропаноат, отриманий на етапі 1. (Вихід 73%).

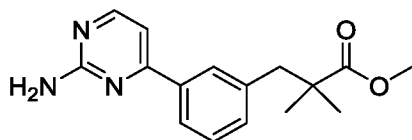
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 1,33 (с, 12H), 1,18 (с, 6H)

Етап 3: метил-3-(3-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи 4-бромпіридин-2-амін (109 мг, 0,628 ммоль) і метил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)-пропаноат (200 мг, 0,628 ммоль), отриманий на етапі 2, і наступну реакцію проводили без очищення.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,56-4,43 (2H), 3,66 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,21 (с, 6H)

Приклад приготування 59: метил-3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: метил-3-(3-(2-хлорпіримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи 2,4-дихлорпіримідин (1,40 г, 9,43 ммоль) і метил 2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-їл)феніл)-пропаноат (3,00 г, 9,43 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 58. (Вихід 76%).

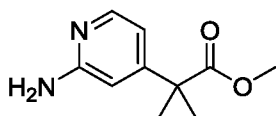
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,96 (с, 2H), 1,22 (с, 6H)

Етап 2: метил-3-(3-(2-амінопіримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапів 3, 4 прикладу приготування 19, використовуючи метил 3-(3-(2-хлорпіримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (2,18 г, 7,15 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 44%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,80-7,69 (1H), 7,38 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-6,97 (1H), 5,31 (д, J=22,0 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,94 (с, 2H), 1,21 (с, 6H)

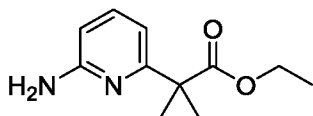
Приклад приготування 60: метил 2-(2-амінопіридин-4-їл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19, використовуючи 2-(2-хлорпіридин-4-їл)оцтову кислоту (5,10 г, 29,1 ммоль). (Вихід на 4-ому етапі 5%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,00 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,66-6,54 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,52 (с, 6H)

Приклад приготування 61: етил-2-(6-амінопіридин-2-їл)-2-метилпропаноат



Етап 1: етил 2-(6-хлорпіридин-2-їл)ацетат

Диізопропіламін (1,77 мл, 12,4 ммоль) додавали до 20 мл безводного тетрагідрофурану, повільно краплинами додавали 2,5 М n-бутиллітій (4,97 мл, 12,4 ммоль) при -78°C. Реакційний розчин перемішували при тій же температурі протягом 20 хвилин. Температуру піднімали до кімнатної температури і перемішували протягом 10 хвилин, після цього знижували до -78°C і перемішували протягом 10 хвилин. 2-хлор-6-метилпіридин (0,57 мл, 5,2 ммоль), розчинений в 100 мл безводного тетрагідрофурану, додавали краплинами до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішували при -78°C протягом 1 години, повільно додавали краплинами діетилкарбонат (0,75 мл, 6,2 ммоль), розчинений в 100 мл безводного тетрагідрофурану. Реакційний розчин доводили до 0°C і перемішували протягом 4 годин. Реакцію припиняли додаванням до реакційного розчину насиченого водного розчину хлориду амонію, з подальшою екстракцією етилацетатом. Органічний шар концентрували під зниженим тиском, після цього очищали на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан), для того щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 88%).

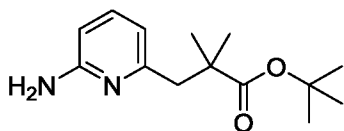
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,16 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,29-1,20 (м, 3H)

Етап 2: етил-2-(6-амінопіридин-2-їл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 2, етап 3, етап 4), використовуючи етил-2-(6-хлорпіридин-2-їл)ацетат (903 мг, 4,52 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 3-му етапі 5%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,38 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,19-4,12 (м, 2H), 1,53 (с, 6H), 1,19 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад приготування 62: трет-бутил-3-(6-амінопіридин-2-їл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: 2-(Бромметил)-6-хлорпіридин

2-Хлор-6-метилпіридин (3,00 г, 23,5 ммоль), N-бромсукцинімід (4,19 г, 23,5 ммоль) та 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (0,077 г, 0,47 ммоль) розчиняли в 50 мл 1,2-дихлоретану, нагрівали при 80°C протягом 3 годин і промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію; органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 25%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,50 (с, 2H)

Етап 2: трет-бутил-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 1 прикладу приготування 58, використовуючи 2-(бромметил)-6-хлорпіридин (1,23 г, 5,96 ммоль), отриманий на етапі 1, та трет-бутил ізобутират (1,03 г, 7,15 ммоль). (Вихід 84%).

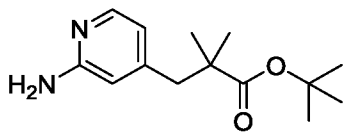
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,52 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,00 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,18 (с, 6H)

Етап 3: трет-бутил 3-(6-амінопіридин-2-іл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропаноат (1,35 г, 5,10 ммоль), отриманий на етапі 2. (Вихід на 2-ому етапі 9%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,31 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,48 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,34-6,29 (1H), 4,27 (с, 2H), 2,84 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,20-1,13 (6H)

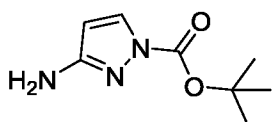
Приклад приготування 63: трет-бутил-3-(2-амінопіридин-4-іл)-2,2-диметилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 62, використовуючи 2-хлор-4-метилпіридин (3,00 г, 23,5 ммоль). (Вихід на 4-ому етапі 3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,94 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,14 (с, 6H)

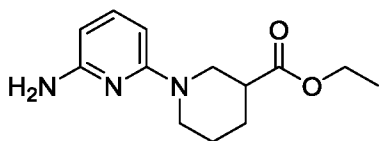
Приклад приготування 64: трет-бутил-3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилат



Після розчинення 1H-піразол-3-аміну (0,500 г, 6,02 ммоль), ТЕА (1,677 мл, 12,03 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (0,049 г, 0,403 ммоль) у 1,4-діоксані (20,06 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (1,590 мл, 6,92 ммоль) додавали краплинами при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Суміш розводили етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і використовували у наступній реакції без додаткового очищення. (Вихід 84%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,84 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 1,64 (с, 9H)

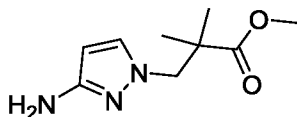
Приклад приготування 65: етил-1-(6-амінопіридин-2-іл)піперидин-3-карбоксилат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 29, використовуючи етил-піперидин-3-карбоксилат (0,500 г, 3,18 ммоль). (Вихід на 3-му етапі 24%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 7,49 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,97 (дд, J=20,1, 8,2 Гц, 2H), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,05-3,93 (м, 1H), 3,86 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=13,1, 9,8 Гц, 1H), 3,19 (дд, J=13,0, 9,9 Гц, 1H), 2,84-2,59 (м, 1H), 2,16 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,89 (с, 1H), 1,83-1,65 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

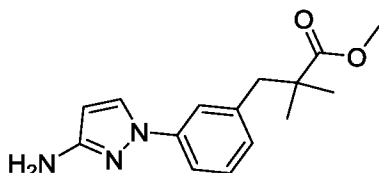
Приклад приготування 66: метил-3-(3-аміно-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаноат



Використовуючи метиле3-гідрокси-2,2-диметилпропаноат (0,70 г, 5,31 ммоль) і 3-нітро-1H-піразол (0,50 г, 4,42 ммоль), спосіб, подібний до того, що було застосовано на етапі 1 прикладу приготування 1, і етапу 3 прикладу приготування 94, послідовно використовували для отримання бажаного продукту. (Вихід 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 1,19 (с, 6H)

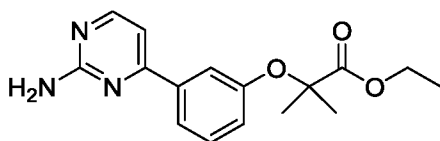
Приклад приготування 67: метил-3-(3-(3-аміно-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



1H-піразол-3-амін (0,20 г, 2,41 ммоль), йодид міді (I) (0,046 г, 0,24 ммоль), цезію карбонат (1,186 г, 3,61 ммоль) та трет-бутил-3-(3-бромфеніл)-2,2-диметилпропаноат (0,75 г, 2,41 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 79, додавали до DMF (2,4 мл) і перемішували при 120°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Розчинник видаляли при зниженому тиску і очищали колонковою хроматографією з отриманням вказаної у заголовку сполуки. (Вихід 59%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48-7,33 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,86 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,15 (с, 6H)

Приклад приготування 68: етил-2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропаноат



Етап 1: етил-2-(3-бромфенокси)-2-метилпропаноат

3-бромфенол (1 г, 5,78 ммоль), етил-2-бром-2-метилпропаноат (1,24 г, 6,36 ммоль) та карбонат калію (1,598 г, 11,56 ммоль) розчиняли в 10 мл DMF і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC) того, що реакція завершена, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2x20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 42%).

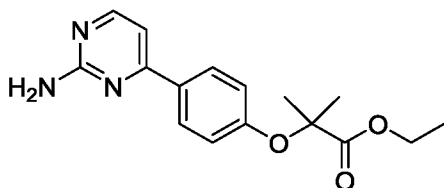
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,13-6,92 (м, 3H), 6,79-6,67 (м, 1H), 4,24-4,13 (м, 2H), 1,71-1,43 (м, 6H), 1,25-1,15 (м, 3H)

Етап 2: етил-2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 53 (етап 1, етап 2) та прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи етил-2-(3-бромфенокси)-2-метилпропаноат (0,7 г, 2,56 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 4-ому етапі 34%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,39-8,25 (1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,40-7,26 (м, 1H), 7,03-6,87 (2H), 5,11 (д, J=31,6 Гц, 2H), 4,34-4,16 (м, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,28-1,19 (м, 3H)

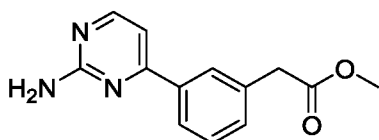
Приклад приготування 69: етил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 1 прикладу приготування 68, прикладу приготування 53 (етап 1, етап 2) та прикладу приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи 4-бромфенол (1 г, 5,78 ммоль). (Вихід на 5-ому етапі 21%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,32-8,19 (м, 1H), 7,96-7,81 (м, 2H), 6,98-6,89 (м, 1H), 6,89-6,77 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,29-4,14 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 6H), 1,25-1,14 (м, 3H)

Приклад приготування 70: метил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)ацетат



Етап 1: метил-2-(3-бромфеніл)ацетат

2-(3-Бромфеніл)оцтову кислоту (2 г, 9,30 ммоль) та 2,79 мл сірчаної кислоти розчиняли в 18,6 мл метанолу і перемішували при 80°C протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC) того, що реакція завершена, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл); органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 96%).

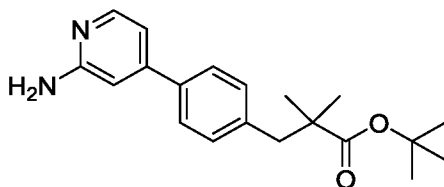
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,46-7,38 (м, 1H), 7,38-7,26 (м, 1H), 7,26-7,02 (м, 2H), 3,71-3,59 (м, 3H), 3,59-3,48 (м, 2H)

Етап 2: метил-2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 53 (етап 1, етап 2) та прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил-2-(3-бромфеніл)ацетат (2,042 г, 8,94 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 4-ому етапі 21%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,37-8,30 (м, 1H), 7,94 (д, J=14,6 Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,00 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,26 (т, J=43,7 Гц, 2H), 3,69 (с, 5H)

Приклад приготування 71: трет-бутил-3-(4-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 58 (етап 1, етап 2), використовуючи 1-бром-4-(бромметил)бензол (2,00 г, 8,00 ммоль) і трет-бутил ізобутират (1,39 г, 9,60 ммоль). (Вихід на 2-ому етапі 64%).

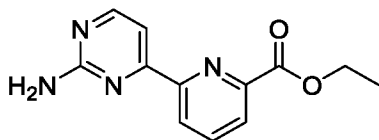
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,70 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,84 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,34 (с, 12H), 1,11 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(4-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи 4-бромпіридин-2-амін (106 мг, 0,611 ммоль) та трет-бутил 2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (220 мг, 0,611 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 86%).

5 ^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,88 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 2,87 (с, 2H), 1,52-1,36 (м, 9H), 1,21-1,07 (м, 6H)

Приклад приготування 72: етил-6-(2-амінопіримідин-4-іл)піколінат



10

Етап 1: етил-6-(трибутилстанніл)піколінат

Етил-6-бромпіколінат (300 мг, 1,304 ммоль) розчиняли в толуолі і додавали біс(трибутилтин) (791 мкл, 1,57 ммоль) та калію ацетат (384 мг, 3,91 ммоль). Після видалення розчиненого кисню з реакційної суміші її наповнили азотом і перекрили приплив зовнішнього повітря. Додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен-паладію(II)дихлорид дихлорметан комплекс (53,2 мг, 0,065 ммоль), реакцію проводили при 90°C протягом 18 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш фільтрували через фільтр із целіту і упарювали при зниженому тиску, суміш негайно використовували протягом наступної реакції.

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,90 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 4,42 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,68-1,45 (м, 9H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,33 (тд, J=14,8, 7,5 Гц, 6H), 1,25-1,02 (м, 6H), 0,88 (кв, J=7,3 Гц, 10H)

Етап 2: етил-6-(2-хлорпіримідин-4-іл)піколінат

25 Етил 6-(трибутилстанніл)піколінат, синтезований на етапі 1, розчиняли в толуолі і додавали 2,4-дихлорпіримідин (18,6 мг, 0,125 ммоль) та натрію карбонат (39,7 мг, 0,375 ммоль). Після видалення розчиненого кисню з реакційної суміші, його заповнювали азотом і перекривали приплив зовнішнього повітря. Додавали (трифенілфосфін) паладію (0) (14,4 мг, 0,012 ммоль), підключали дефлегматор при 130°C і нагрівали протягом 12 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш фільтрували через фільтр із целіту і упарювали при зниженому тиску, а суміш очищали колонковою хроматографією (гексан:етилацетат), для того щоб синтезувати бажану сполуку. (Вихід 49%).

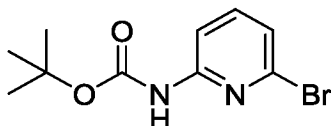
30 ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,76 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,66 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 8,02 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,58-4,40 (2H), 1,46 (т, J=7,1 Гц, 3H)

35 Етап 3: етил-6-(2-амінопіримідин-4-іл)піколінат

Потрібний продукт був синтезований подібним чином до прикладу приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи етил-6-(2-хлорпіримідин-4-іл) піколінат (76 мг, 0,288 ммоль), синтезований на етапі 2. (Вихід на 2-ому етапі 24%).

40 ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,52 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,48 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Приклад приготування 73: трет-бутил-(6-бромпіридин-2-іл)карбамат



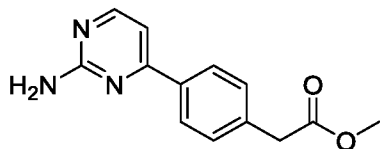
45

6-Бромпіридин-2-амін (15,1 г, 87,0 ммоль) і 1,3 М гексаметилдисилазид літію (147 мл, 191 ммоль) розчиняли в THF 93 мл і додавали краплями ди-трет-бутилдикарбонат (21,9 мл, 95,1 ммоль), розчинений в 100 мл THF, при -78°C, під продувкою азотом. Після перемішування при кімнатній температурі упродовж ночі, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, розводили етилацетатом, промивали 1N водним розчином соляної кислоти, висушували над сульфатом магнію та очищали на колонці з силікагелем (етилацетат:гексан), для того щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 98%).

50

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,16 (1H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 1,52-1,50 (9H)

Прикладу приготування 74: метил-2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)ацетат



5

Етап 1: метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 1 прикладу приготування 53, використовуючи метил 2-(4-бромфеніл)ацетат (2,07 г, 9,04 ммоль). (Вихід 96%).

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,76 (дд, J=23,1, 15,3 Гц, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,61 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,43-1,29 (м, 12H)

Етап 2: метил-2-(4-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)ацетат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 53, використовуючи метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат (2,4 г, 8,69 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 14%).

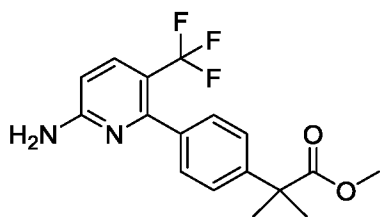
15 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13-7,97 (м, 2H), 7,62 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,71 (дд, J=15,8, 14,4 Гц, 5H)

Етап 3: метил-2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 20 4), використовуючи метил-2-(4-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)ацетат (0,32 г, 1,218 ммоль), отриманий на етапі 2. (Вихід на 2-ому етапі 28%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,63 (кв, J=2,6 Гц, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,79 (д, J=13,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,68 (с, 2H)

25 Приклад приготування 75: метил-2-(4-(6-аміно-3-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат



Етап 1: метил-2-(4-(6-хлор-3-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат

30 Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 2 прикладу приготування 53, використовуючи метил 2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (0,5 г, 1,644 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 54, і 2,6-дихлор-3-(трифторметил)піридин (0,426 г, 1,972 ммоль). (Вихід 78%).

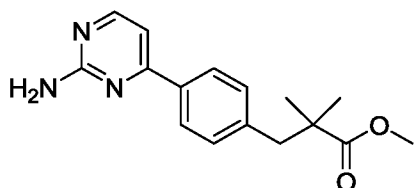
35 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,08-8,01 (м, 1H), 7,99 (дт, J=8,7, 2,1 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,66-1,61 (м, 6H)

Етап 2: метил-2-(4-(6-аміно-3-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил-2-(4-(6-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,46 г, 1,286 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 41%).

40 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,90 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=21,5, 12,8 Гц, 2H), 7,17-7,03 (м, 1H), 5,15 (д, J=43,0 Гц, 2H), 3,72-3,56 (м, 3H), 1,62 (д, J=15,1 Гц, 6H)

Приклад приготування 76: метил 3-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



45

Етап 1: трет-бутил-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52 та етапу 3 прикладу приготування 19, використовуючи 2,4-дихлорпіримідин (4,30 г, 28,9 ммоль) і трет-бутил 2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (10,4 г, 28,9 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 71. (Вихід на 2-ому етапі 9%).

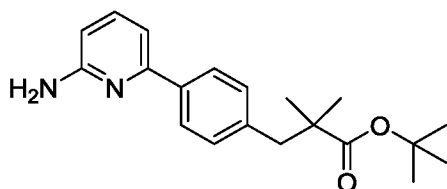
m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₄H₃₄N₃O₄: 428, виявлено 428

Етап 2: метил 3-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Трет-бутил-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (1,63 г, 3,81 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в 63,5 мл метанолу і повільно краплинами додавали сірчану кислоту (1,02 мл, 19,1 ммоль). Перемішували зі зворотним холодильником при 100°C протягом 2 годин, охолоджували і промивали розчином гідрокарбонату натрію. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 73%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,33 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,98-7,82 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,02 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,20 (с, 6H)

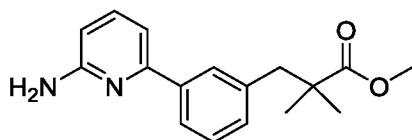
Приклад приготування 77: трет-бутил-3-(4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи 6-хлорпіридин-2-амін (143 мг, 1,11 ммоль) і трет-бутил 2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (500 мг, 1,39 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 71. (Вихід 40%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,49 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,15-6,99 (1H), 6,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 2,87 (с, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,13 (с, 6H)

Приклад приготування 78: метил-3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: метил-3-(3-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)-феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-(6-бромпіридин-2-іл)карбамат (17,3 г, 63,5 ммоль), отриманий у прикладі приготування 73, і метил 2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (20,2 г, 63,5 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 58. (Вихід 66%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,35 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 7,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,93 (с, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,22 (с, 6H)

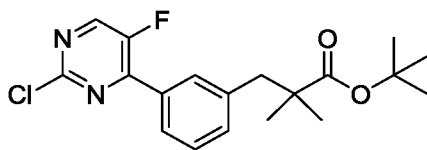
Етап 2: метил-3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 4 прикладу приготування 19, використовуючи метил 3-(3-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)-феніл)-2,2-диметилпропаноат (16,2 г, 42,1 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 86%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,57-7,40 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,08-6,99 (м, 1H), 6,53-6,37 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,00-2,85 (2H), 1,21 (с, 6H)

Приклад приготування 79: трет-бутил-3-(3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)феніл)-2,2-

диметилпропаноат



5 Етап 1: трет-бутил-3-(3-бромфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували подібним до етапу 1 прикладу приготування 58, використовуючи 1-бром-3-(бромметил)бензол (5 г, 20,01 ммоль), і трет-бутил ізобутират (4,00 мл, 24,01 ммоль). (Вихід 70%).

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,40-7,27 (м, 2H), 7,11 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,08-6,99 (м, 1H), 2,84-2,70 (2H), 1,43 (с, 9H), 1,12 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

15 Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували подібним до етапу 2 прикладу приготування 58, використовуючи трет-бутил-3-(3-бромфеніл)-2,2-диметилпропаноат (4,38 г, 13,98 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 72%).

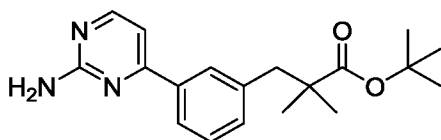
^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,69-7,54 (2H), 7,23 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 2,82 (с, 2H), 1,55 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,31 (с, 12H), 1,12 (с, 6H)

Етап 3: трет-бутил-3-(3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

20 Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували способом, подібним до етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (500 мг, 1,39 ммоль), синтезований на етапі 2. (Вихід 46%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,49 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,00-7,88 (м, 2H), 7,49-7,31 (м, 2H), 2,92 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,15 (с, 6H)

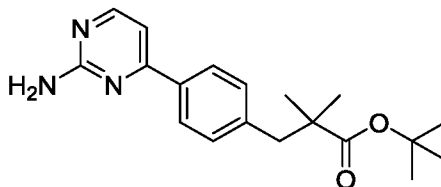
25 Приклад приготування 80: трет-бутил-3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



30 Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52 та прикладу приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи 2,4-дихлорпіримідин (0,620 г, 4,16 ммоль) і трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (1,50 г, 4,16 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79. (Вихід на 3-му етапі 49%).

35 ^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,34 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,16 (с, 6H)

Приклад приготування 81: трет-бутил-3-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



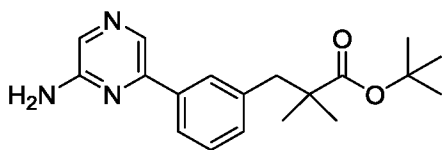
40

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52 та прикладу приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи 2,4-дихлорпіримідин (182 мг, 1,22 ммоль) та трет-бутил-2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (440 мг, 1,22 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 71. (Вихід на 3-му етапі 19%).

45 ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,33 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,98-7,82 (м, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,03 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,88 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,14 (с, 6H)

Приклад приготування 82: трет-бутил-3-(3-(6-амінопіразин-2-іл)феніл)-2,2-

диметилпропаноат



5 Етап 1: трет-бутил-3-(3-(6-хлорпіразин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи 2,6-дихлорпіразин (124 мг, 0,833 ммоль), і трет-бутил 2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (300 мг, 0,833 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79. (Вихід 52%).

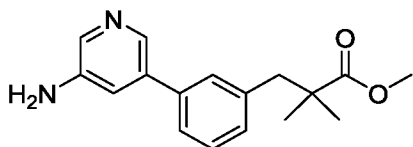
10 ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,90 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,93-7,78 (м, 2H), 7,49-7,34 (м, 1H), 7,30 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,24-1,10 (6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(6-амінопіразин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

15 Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил-3-(3-(6-хлорпіразин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (151 мг, 0,435 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 69%).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,35 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,36 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,16 (с, 6H)

Приклад приготування 83: метил-3-(3-(5-амінопіридин-3-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



20

Етап 1: трет-бутил-3-(3-(5-бромпіридин-3-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

25 Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи 3,5-бромпіридин (197 мг, 0,833 ммоль) та трет-бутил 2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (300 мг, 0,833 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79. (Вихід 54%).

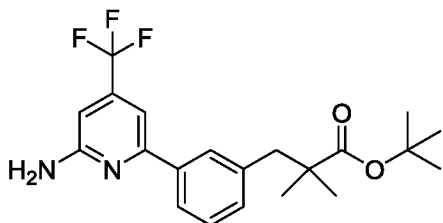
^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,73 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,23 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,16 (с, 6H)

Етап 2: метил-3-(3-(5-амінопіридин-3-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

30 Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 3 прикладу приготування 19 та етапу 2 прикладу приготування 76, використовуючи трет-бутил-3-(3-(5-бромпіридин-3-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (176 мг, 0,451 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 13%).

35 ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,23 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,14-8,00 (1H), 7,40 (дд, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,12 (кв, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,22 (с, 6H)

Приклад приготування 84: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



40

Етап 1: трет-бутил-3-(3-(6-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

45 Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи 2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин (0,115 мл, 0,799 ммоль) і трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (288 мг, 0,799 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79. (Вихід 66%).

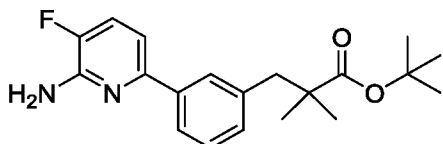
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,87 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,17 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил-3-(3-(6-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (218 мг, 0,527 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,79 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,16 (с, 6H)

Приклад приготування 85: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-3-(3-(6-хлор-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували у той же спосіб, що й на етапі 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (500 мг, 1,39 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79, і 2,6-дихлор-3-фторпіридин (230 мг, 1,39 ммоль). (Вихід 10%).

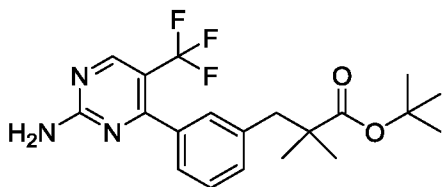
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,60-7,46 (1H), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,27-7,18 (1H), 2,94 (с, 2H), 1,45 (д, J=9,8 Гц, 9H), 1,19 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил 3-(3-(6-хлор-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (500 мг, 1,39 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 49%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=7,9, 3,1 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 2,92 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,49-1,41 (м, 9H), 1,18 (с, 6H)

Приклад приготування 86: трет-бутил-3-(3-(2-аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-3-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували у той же спосіб, що й на етапі 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (500 мг, 1,39 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79, і 2,6-дихлор-5-(трифторметил)піримідин (301 мг, 1,39 ммоль). (Вихід 13%).

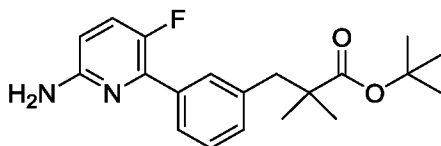
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,60-7,46 (1H), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,27-7,18 (1H), 2,94 (с, 2H), 1,45 (д, J=9,8 Гц, 9H), 1,19 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(2-аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували таким же способом, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил-3-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (232 мг, 0,64 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 43%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₀H₂₅F₃N₃O₂: 396, виявлено 396

Приклад приготування 87: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-3-(3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували у той же спосіб, що й на етапі 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил 2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (500 мг, 1,39 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79, і 2,6-дихлор-3-фторпіридин (230 мг, 1,39 ммоль). (Вихід 68%).

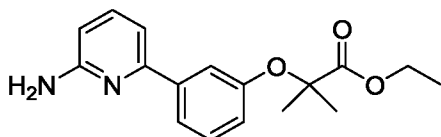
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=10,1, 8,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=3,2 Гц, 0H), 2,91 (с, 2H), 1,46-1,33 (м, 9H), 1,16 (д, J=8,2 Гц, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил-3-(3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (192 мг, 0,53 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 12%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 2,96 (с, 2H), 1,50-1,43 (м, 11H), 1,22 (д, J=8,5 Гц, 6H)

Приклад приготування 88: етил-2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат



Етап 1: етил-2-(3-бромфенокси)-2-метилпропаноат

3-Бромфенол (2,00 г, 11,6 ммоль), етил-2-бром-2-метилпропаноат (2,48 г, 12,7 ммоль) та калію карбонат (3,20 г, 23,1 ммоль) розчиняли в 23,1 мл DMF та перемішували при кімнатній температурі упродовж ночі. Після екстракції етилацетатом органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 42%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,16-7,05 (м, 2H), 7,03 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=4,6, 2,6 Гц, 1H), 4,24 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Етап 2: етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб етапу 1 прикладу приготування 52, використовуючи етил 2-(3-бромфенокси)-2-метилпропаноат (1,39 г, 4,84 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 80%).

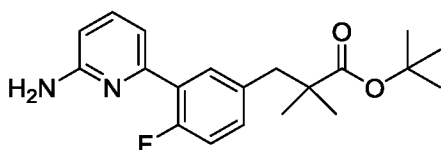
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,43 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,94 (дкв, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,32 (с, 12H), 1,27-1,25 (3H)

Етап 3: етил-2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 78 (етап 1, етап 2), використовуючи трет-бутил (6-бромпіридин-2-іл) карбамат (1,06 г, 3,89 ммоль), отриманий у прикладі приготування 73, і етил 2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропаноат (1,30 г, 3,89 ммоль), синтезований на етапі 2. (Вихід на 2-ому етапі 53%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,53-7,40 (2H), 7,29 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,92-6,77 (м, 1H), 6,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Приклад приготування 89: трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил 3-(3-бром-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували подібним до етапу 1 прикладу приготування 58 способом, використовуючи 2-бром-4-(бромметил)-1-фторбензол (5 г, 18,66 ммоль) і трет-бутил ізобутират (3,73 мл, 22,39 ммоль). (Вихід 79%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,35 (дд, J=6,6, 2,1 Гц, 1H), 7,12-7,02 (1H), 6,98 (т, J=8,5 Гц, 1H), 2,75 (с, 2H), 1,47-1,34 (9H), 1,11 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували подібним до етапу 2 прикладу приготування 58, використовуючи трет-бутил-3-(3-бром-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (4,86 г, 14,67 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 58%).

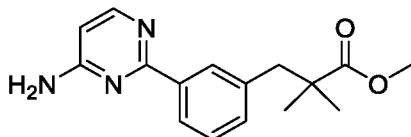
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,52 (кв, J=2,7 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 1H), 6,90 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,78 (с, 2H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 10H), 1,31 (д, J=15,1 Гц, 13H), 1,11 (д, J=4,1 Гц, 6H)

Етап 3: трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, зазначену в заголовку, синтезували способом, подібним до етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил 3-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (500 мг, 1,32 ммоль), синтезований на етапі 2, і 6-хлорпіридин-2-амін (170 мг, 1,32 ммоль). (Вихід 76%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,78 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,74-7,60 (м, 1H), 7,07 (дд, J=11,2, 8,5 Гц, 2H), 6,71 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,98-2,89 (2H), 1,42 (с, 11H), 1,15 (с, 6H)

Приклад приготування 90: метил-3-(3-(4-амінопіримідин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-(2-хлорпіримідин-4-іл)карбамат

2-Хлорпіримідин-4-амін (15,1 г, 116 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (31,9 мл, 139 ммоль) розчиняли в 257 мл безводного DCM, потім додавали 4-диметиламінопіридин (2,83 г, 23,2 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі упродовж ночі. Після видалення органічного розчинника реакційну суміш очищали за допомогою колонки із силікагелем (DCM), для того щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 5%).

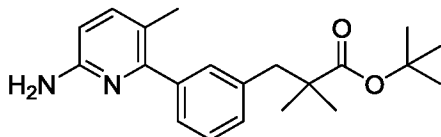
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 1,53 (с, 9H)

Етап 2: метил 3-(3-(4-амінопіримідин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували у аналогічний спосіб до етапу 2 прикладу приготування 52 та етапу 4 прикладу приготування 19, використовуючи трет-бутил-(2-хлорпіримідин-4-іл)карбамат (361 мг, 1,57 ммоль), синтезований на етапі 1, і метил 2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (500 мг, 1,57 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 58. (Вихід на 2-ому етапі 14%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,34 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,96 (с, 2H), 1,22 (с, 6H)

Приклад приготування 91: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-3-метилпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-3-(3-(6-хлор-3-метилпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували таким же способом, як на етапі 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (289 мг, 0,80 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79, і 2,6-дихлор-3-метилпіридин (260 мг, 1,61 ммоль). (Вихід 16%).

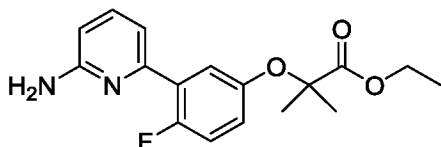
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,42-7,26 (м, 3H), 7,18 (дд, J=7,5, 2,5 Гц, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,12 (д, J=5,5 Гц, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-3-метилпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил-3-(3-(6-хлор-3-метилпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (47 мг, 0,13 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 54%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,39 (дд, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,19 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,56-6,40 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,46 (д, J=13,4 Гц, 9H), 1,24-1,08 (м, 6H)

Приклад приготування 92: етил-2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфенокси)-2-метилпропаноат



Етап 1: етил 2-(3-бром-4-фторфенокси)-2-метилпропаноат

3-Бром-4-фторфенол (2 г, 10,47 ммоль) розчиняли в DMF, додавали етил 2-бром-2-метилпропаноат (2,25 г, 11,52 ммоль) та цезію карбонат (6,82 г, 20,94 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після завершення реакції додавали воду, екстрагували етилацетатом і промивали сольовим розчином, для того щоб видалити надлишок DMF. Після видалення води за допомогою сульфату магнію і дистиляції при зниженому тиску, суміш очищали колонковою хроматографією (гексан:етилацетат), для того щоб отримати бажану сполуку. (Вихід 58%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,09 (кв, J=2,9 Гц, 1H), 6,98 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,86-6,70 (м, 1H), 4,23 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Етап 2: етил-2-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 1 прикладу приготування 52, використовуючи етил-2-(3-бром-4-фторфенокси)-2-метилпропаноат (1,86 г, 6,10 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 91%).

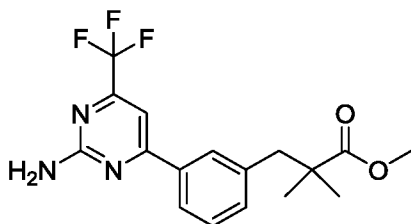
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,22 (дд, J=4,6, 3,2 Гц, 1H), 7,01-6,80 (2H), 4,23 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,54 (с, 6H), 1,32 (с, 12H), 1,24 (д, J=7,8 Гц, 7H)

Етап 3: етил-2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфенокси)-2-метилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи етил-2-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (400 мг, 1,136 ммоль), синтезований на етапі 2. (Вихід 59%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57-7,39 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 6,90-6,75 (1H), 6,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,24 (кв, J=7,2 Гц, 2H)

Приклад приготування 93: метил-3-(3-(2-аміно-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: метил-3-(3-(2-хлор-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували так само, як на етапі 2 прикладу приготування 52, використовуючи метил 2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (1 г, 3,14 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 58, і 2,4-дихлор-6-(трифторметил)піримідин (682 мг, 3,14 ммоль). (Вихід 63%).

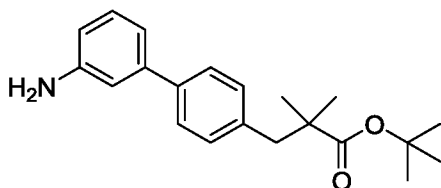
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,95 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,93-7,83 (2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,77-3,58 (м, 3H), 2,96 (с, 2H), 1,21 (д, J=5,9 Гц, 6H)

Етап 2: метил-3-(3-(2-аміно-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 3-(3-(2-хлор-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (735 мг, 1,97 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 29%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,47-7,33 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,65 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,94 (с, 2H), 1,23 (кв, J=7,8 Гц, 6H)

Приклад приготування 94: трет-бутил-3-(3'-аміно-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

Потрібний продукт отримували подібно до етапу 1 прикладу приготування 71, використовуючи 1-бром-4-(бромметил)бензол (2 г, 8 ммоль). (Вихід на 2-ому етапі 77%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,70 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,84 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,34 (с, 12H), 1,11 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил 2,2-диметил-3-(3'-нітро-[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропаноат

Трет-бутил 2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (0,15 г, 0,416 ммоль), отриманий на етапі 1, 1-бром-3-нітробензол (0,084 г, 0,416 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен дихлорпаладію (II)дихлорметан комплекс (0,007 г, 8,33 мкмоль) і 0,555 мл 2N натрію карбонат розчиняли в 1,4 мл of диметиловий ефір етиленгліколю та перемішували при 90°C протягом 15 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC) того, що реакція завершена, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (60 мл) його промивали сольовим розчином (20 мл) і висушували над сульфатом магнію, органічний розчинник концентрували при зниженому тиску. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1: 9). (Вихід 88%).

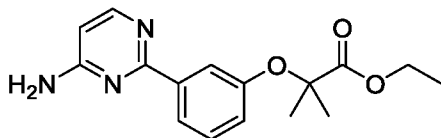
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 2,90 (д, J=15,1 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,16 (с, 6H)

Етап 3: трет-бутил-3-(3'-аміно-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,2-диметилпропаноат

Трет-бутил-2,2-диметил-3-(3'-нітро-[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропаноат (0,255 г, 0,717 ммоль), отриманий на етапі 2, розчиняли в 2 мл метанолу, додавали Pd/C (3,82 мг, 0,036 ммоль), а потім проводили реакцію відновлення за допомогою водневого балона. Після підтвердження, що реакція завершена, реакційну суміш фільтрували через фільтр із целіту, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, для того щоб отримати потрібний продукт. (Вихід 73%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,53-7,44 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 3H), 7,05-6,96 (1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,72-6,62 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,96-2,74 (м, 2H), 1,54-1,38 (9H), 1,26-1,12 (м, 6H)

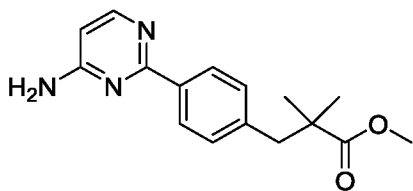
Приклад приготування 95: етил-2-(3-(4-амінопіримідин-2-іл)фенокси)-2-диметилпропаноат



Потрібний продукт отримували подібним чином до етапу 2 прикладу приготування 52 та етапу 4 прикладу приготування 19, використовуючи трет-бутил (2-хлорпіримідин-4-іл)карбамат (344 мг, 1,50 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 90, і етил 2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропаноат (500 мг, 1,50 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 88. (Вихід на 2-ому етапі 22%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,1, 2,6 Гц, 1H), 6,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,27 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад приготування 96: метил-3-(4-(4-амінопіримідин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: метил-2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-їл)феніл)пропаноат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 58 (етап 1, етап 2), використовуючи 1-бром-4-(бромметил)бензол (30,0 г, 120 ммоль). (Вихід на 2-ому етапі 75%).

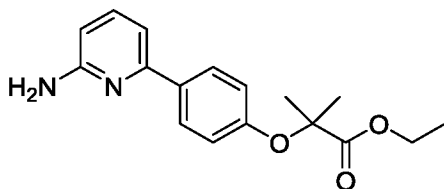
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,70 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,17 (с, 6H)

Етап 2: метил-3-(4-(4-амінопіримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат

Потрібний продукт отримували подібним чином до етапу 2 прикладу приготування 52 та етапу 4 прикладу приготування 19, використовуючи трет-бутил (2-хлорпіримідин-4-їл)карбамат (578 мг, 2,51 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 90, і метил 2,2-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-їл)феніл)пропаноат (800 мг, 2,51 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 68%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 1,20 (с, 6H)

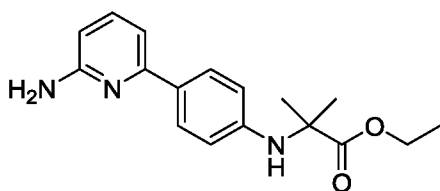
Приклад приготування 97: етил-2-(4-(6-амінопіридин-2-їл)фенокси)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 88, використовуючи 4-бромфенол (2,00 г, 11,6 ммоль). (Вихід на 4-ому етапі 24%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (дт, J=9,6, 2,5 Гц, 2H), 7,55-7,38 (м, 1H), 7,10-6,96 (м, 1H), 6,89 (дт, J=9,5, 2,5 Гц, 2H), 6,49-6,33 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,24 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,25 (т, J=7,3 Гц, 3H)

Приклад приготування 98: етил-2-((4-(6-амінопіридин-2-їл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат



Етап 1: етил-2-((4-бромфеніл)аміно)-2-метилпропаноат

4-Броманілін (3,00 г, 17,44 ммоль) розчиняли в DMF, додавали етил 2-бром-2-метилпропаноат (3,40 г, 17,44 ммоль) та карбонат калію (3,62 г, 26,2 ммоль) і перемішували при 100°C протягом 6 годин. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду, екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином і видаляли надлишок DMF. Після видалення води за допомогою сульфату магнію і дистиляції при зниженому тиску, суміш очищали колонковою хроматографією (гексан:етилацетат), для того щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 22%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,25 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,19 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,59 (д, J=22,3 Гц, 7H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Етап 2: етил-2-метил-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-їл)феніл)аміно)пропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 1 прикладу приготування 52, використовуючи етил 2-((4-бромфеніл)аміно)-2-метилпропаноат (1,82 г, 6,36 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 65%).

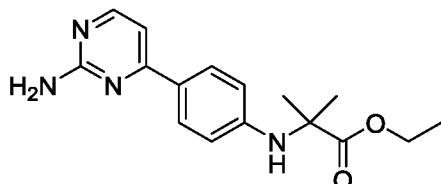
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,64-7,49 (2H), 6,58-6,38 (2H), 4,44-4,20 (1H), 4,20-4,11 (2H), 1,32-1,27 (12H), 1,19-1,07 (3H)

Етап 3: етил-2-((4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи етил-2-метил-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)аміно)пропаноат (500 мг, 1,50 ммоль), синтезований на етапі 2, і 6-хлорпіридин-2-амін (183 мг, 1,422 ммоль). (Вихід 34%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,63-4,33 (1H), 4,20 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Приклад приготування 99: етил-2-((4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат



Етап 1: етил-2-((4-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи етил-2-метил-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)аміно)пропаноат (400 мг, 1,20 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 98, і 2,4-дихлорпіримідин (179 мг, 1,20 ммоль). (Вихід 59%).

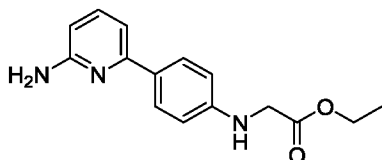
¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,47-8,38 (1H), 8,00-7,88 (2H), 7,74-7,66 (1H), 6,64-6,49 (2H), 4,21-4,02 (2H), 1,58-1,48 (6H), 1,22-1,07 (3H)

Етап 2: етил-2-((4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 19 (етап 3, етап 4), використовуючи етил 2-((4-(2-хлорпіримідин-4-іл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат (83 мг, 0,21 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 27%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₁₆H₂₁N₄O₂: 301, виявлено 301

Приклад приготування 100: етил (4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)гліцинат



Етап 1: етил (4-бромфеніл)гліцинат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 1 прикладу приготування 98, використовуючи 4-броманілін (3,00 г, 17,44 ммоль). (Вихід 44%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,32-7,23 (м, 2H), 6,59-6,45 (м, 2H), 4,34-4,19 (м, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,39-1,23 (м, 3H)

Етап 2: етил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)гліцинат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 1 прикладу приготування 52, використовуючи етил (4-бромфеніл)гліцинат (1,99 г, 7,71 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід 44%).

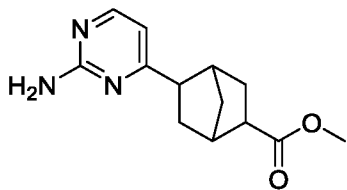
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,73-7,58 (м, 2H), 6,63 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,24 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,22-4,04 (м, 1H), 3,93 (д, J=1,4 Гц, 2H), 1,31 (с, 12H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Етап 3: етил (4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)гліцинат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували аналогічно до етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи етил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)гліцинат (700 мг, 2,30 ммоль), синтезований на етапі 2, і 6-хлорпіридин-2-амін (295 мг, 2,30 ммоль). (Вихід 32%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,63 (дт, J=9,3, 2,3 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,63 (дт, J=9,3, 2,3 Гц, 2H), 6,47-6,32 (1H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Приклад приготування 101: метил-5-(2-амінопіримідин-4-іл)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



Етап 1: метил біцикло[2.2.1]гепт-5-єн-2-карбоксилат

Потрібний продукт отримували подібним чином до етапу 1 прикладу приготування 50, використовуючи біцикло[2.2.1]гепт-5-єн-2-карбонову кислоту (1 г, 7,24 ммоль). (Вихід 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 6,18 (кв, J=3,0 Гц, 1H), 5,91 (кв, J=2,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,18 (д, J=1,4 Гц, 1H), 2,98-2,76 (м, 2H), 1,97-1,81 (м, 1H), 1,57 (т, J=1,6 Гц, 1H), 1,45-1,37 (2H).

Етап 2: метил-5-(2-хлорпіримідин-4-їл)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

2,4-дихлорпіримідин (0,775 г, 5,20 ммоль) розчиняли в THF (23,6 мл) і додавали метил біцикло[2.2.1]гепт-5-єн-2-карбоксилат (0,720 г, 4,73 ммоль), отриманий на етапі 1. Паладію (II) ацетат (0,212 г, 0,946 ммоль), трифенілфосфін (0,496 г, 1,892 ммоль) і мурашину кислоту (0,907 мл, 23,65 ммоль) додавали до реакційного розчину і додавали краплями TEA (4,29 мл, 30,8 ммоль). Після перемішування при 60°C протягом 16 годин, реакцію припиняли додаванням води, розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 24%).

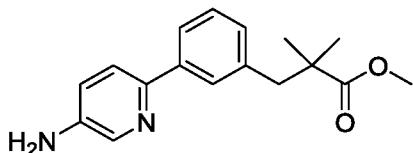
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,42 (кв, J=2,6 Гц, 1H), 7,08 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 3,77-3,62 (м, 3H), 3,01-2,80 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 1H), 2,52-2,39 (м, 1H), 2,10-1,85 (м, 1H), 1,85-1,67 (м, 4H), 1,41-1,31 (м, 1H)

Етап 3: метил 5-(2-амінопіримідин-4-їл)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 2, використовуючи метил 5-(2-хлорпіримідин-4-їл)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (0,428 г, 1,605 ммоль), отриманий на етапі 2. (Вихід на 2-ому етапі 13%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,48 (кв, J=5,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,81 (тд, J=14,5, 5,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,73 (д, J=11,3 Гц, 3H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,80-2,61 (м, 1H), 2,53-2,35 (м, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,40-1,20 (м, 1H).

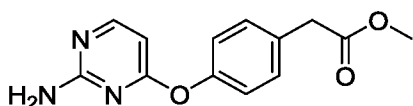
Приклад приготування 102: метил-3-(3-(5-амінопіримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Потрібний продукт отримували подібним чином до етапу 2 прикладу приготування 52, етапу 3 прикладу приготування 19 та етапу 2 прикладу приготування 76, використовуючи 2,5-дибромпіридин (189 мг, 0,799 ммоль) і трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-їл)феніл)пропаноат (288 мг, 0,799 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79. (Вихід на 3-ому етапі 20%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,14-6,97 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,99-2,85 (2H), 1,21 (с, 6H)

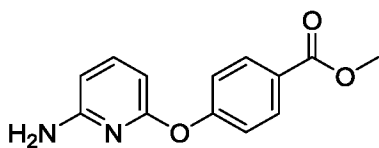
Приклад приготування 103: метил-2-(4-((2-амінопіримідин-4-їл)окси)феніл)ацетат



Потрібний продукт отримували подібним чином до етапу 1 прикладу приготування 104 та прикладу приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 2-(4-гідроксифеніл)ацетат (1 г, 6,02 ммоль). (Вихід на 3-ому етапі 57%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 2H), 7,08 (дт, J=9,1, 2,4 Гц, 2H), 6,18-6,02 (1H), 5,11 (с, 2H), 3,77-3,67 (3H), 3,62 (д, J=16,0 Гц, 2H)

Приклад приготування 104: метил 4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)бензоат



5 Етап 1: метил 4-((6-хлорпіридин-2-іл)окси)бензоат

Метил 4-гідроксибензоат (1 г, 6,57 ммоль), 2,6-дихлорпіридин (0,875 г, 5,92 ммоль) та цезію карбонат (2,57 г, 7,89 ммоль) розчиняли в 27,4 мл DMF і перемішували при 120°C протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC) того, що реакція завершена, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 75%).

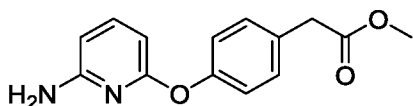
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,14-7,94 (м, 2H), 7,74-7,52 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 7,10-6,96 (м, 1H), 6,89-6,76 (м, 1H), 3,95-3,80 (м, 3H)

15 Етап 2: метил 4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)бензоат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 4-((6-хлорпіридин-2-іл)окси)бензоат (1,3 г, 4,93 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 76%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,15-7,89 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 1H), 7,12 (дт, J=9,3, 2,3 Гц, 2H), 6,33-6,10 (2H), 4,58-4,26 (м, 2H), 3,97-3,72 (м, 3H)

20 Приклад приготування 105: метил 2-(4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат



25 Етап 1: метил 2-(4-((6-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат

2,6-Дихлорпіридин (2,67 г, 18,1 ммоль), метил 2-(4-гідроксифеніл)ацетат (3,00 г, 18,1 ммоль) і цезію карбонат (7,06 г, 21,7 ммоль) розчиняли в 75,1 мл DMF і перемішували при 120°C упродовж ночі. Екстрагували DCM і органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, і видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан). (Вихід 50%).

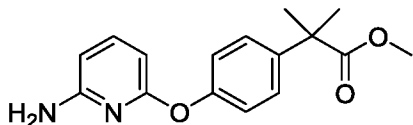
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,39-7,28 (2H), 7,10 (тд, J=5,7, 3,2 Гц, 2H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (с, 2H)

Етап 2: метил 2-(4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 2-(4-((6-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат (1,25 г, 4,50 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=6,6, 2,1 Гц, 2H), 6,28-6,22 (1H), 6,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,66-3,60 (2H)

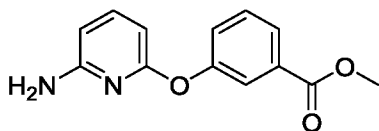
40 Приклад приготування 106: метил-2-(4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 2, етап 3, етап 4), використовуючи метил 2-(4-((6-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат (1,25 г, 4,50 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 105. (Вихід на 3-ому етапі 41%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,23-6,14 (м, 1H), 6,06 (дд, J=7,9, 5,2 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,59 (с, 6H)

Приклад приготування 107: метил 3-((6-амінопіридин-2-іл)окси)бензоат



Етап 1: метил 3-((6-хлорпіридин-2-їл)окси)бензоат

Потрібний продукт отримували подібним чином до етапу 1 прикладу приготування 104, використовуючи метил 3-гідроксибензоат (0,2 г, 1,315 ммоль). (Вихід 75%).

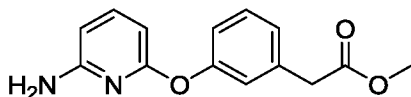
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,99-7,82 (м, 1H), 7,82-7,72 (м, 1H), 7,72-7,54 (м, 1H), 7,54-7,39 (м, 1H), 7,39-7,28 (1H), 7,08-6,95 (1H), 6,87-6,65 (1H), 3,96-3,81 (3H)

Етап 2: метил 3-((6-амінопіридин-2-їл)окси)бензоат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 3-((6-хлорпіридин-2-їл)окси)бензоат (0,26 г, 0,986 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 54%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,84 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,42 (тд, J=7,9, 3,4 Гц, 2H), 7,30 (dq, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,89 (д, J=3,2 Гц, 3H)

Приклад приготування 108: метил-2-(3-((6-амінопіридин-2-їл)окси)феніл)ацетат



Етап 1: метил 2-(3-гідроксифеніл)ацетат

Потрібний продукт отримували подібним чином до Етапу 2 прикладу приготування 76, використовуючи 2-(3-гідроксифеніл)оцтову кислоту (3,00 г, 19,7 ммоль). (Вихід 99%).

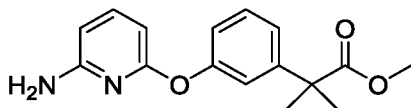
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,80-6,66 (м, 2H), 5,10-4,91 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,58 (с, 2H)

Етап 2: метил 2-(3-((6-амінопіридин-2-їл)окси)феніл)ацетат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 105, використовуючи 2,6-дихлорпіридин (2,90 г, 19,6 ммоль) і метил 2-(3-гідроксифеніл)ацетат (3,26 г, 19,6 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 3-ому етапі 12%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,09-6,96 (м, 2H), 6,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,65-3,62 (2H)

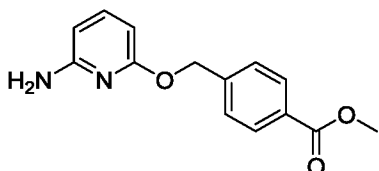
Приклад приготування 109: метил-2-(3-((6-амінопіридин-2-їл)окси)феніл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 106 використовуючи метил 2-(3-гідроксифеніл)ацетат (1,45 г, 5,22 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 108. (Вихід на 3-ому етапі 35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,49-7,35 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 2H), 7,04-6,90 (м, 1H), 6,25-6,15 (м, 1H), 6,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,44-1,40 (6H)

Приклад приготування 110: метил-4-(((6-амінопіридин-2-їл)окси)метил)бензоат



Етап 1: метил 4-(((6-хлорпіридин-2-їл)окси)метил)бензоат

Метил-4-(гідроксиметил)бензоат (0,5 г, 3,01 ммоль) і 2,6-дихлорпіридин (0,445 г, 3,01 ммоль), цезію карбонат (1,176 г, 3,61 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантин (0,244 г, 0,421 ммоль) і паладій(II)ацетат (0,054 г, 0,241 ммоль) розчиняли в 12 мл толуолу та перемішували при 120°C протягом 4 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової

рідинної хроматографії (TLC) того, що реакція завершена, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Після екстракції етилацетатом (2×20 мл), його промивали сольовим розчином (20 мл), а органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли під зниженим тиском. Потрібний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан=1:9). (Вихід 24%).

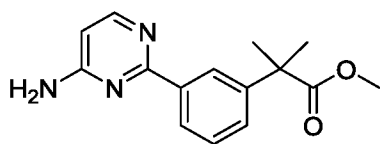
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,07-7,98 (м, 2H), 7,53 (кв, J=7,8 Гц, 3H), 7,00-6,83 (м, 1H), 6,82-6,66 (м, 1H), 5,52-5,34 (м, 2H), 3,89 (д, J=16,0 Гц, 3H)

Етап 2: метил 4-(((6-амінопіридин-2-іл)окси)метил)бензоат

Спосіб був отриманий аналогічно до прикладу приготування 19 (етап 3, етап 4) використовуючи метил 4-(((6-хлорпіридин-2-іл)окси)метил)бензоат (0,2 г, 0,72 ммоль), синтезований на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 19%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,12-7,91 (м, 2H), 7,60-7,42 (м, 2H), 7,42-7,30 (м, 1H), 6,26-6,11 (м, 1H), 6,11-5,99 (м, 1H), 5,46-5,28 (м, 2H), 3,96-3,81 (м, 3H)

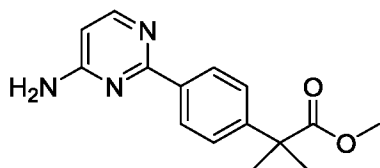
Приклад приготування 111: метил-2-(3-(4-амінопіримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 53 (етап 1, етап 2) та прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4) використовуючи метил 2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат (0,25 г, 0,972 ммоль). (Вихід на 4-ому етапі 36%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,40-8,27 (м, 2H), 8,27-8,16 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 6,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,70-3,49 (м, 3H), 1,72-1,56 (м, 6H)

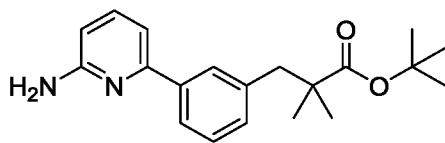
Приклад приготування 112: метил-2-(4-(4-амінопіримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 53 (етап 1, етап 2) та прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи метил 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат (5 г, 19,45 ммоль). (Вихід на 4-ому етапі 36%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,37-8,28 (м, 1H), 8,26 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46-7,34 (м, 2H), 6,35-6,23 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,77-3,46 (м, 3H), 1,67-1,52 (м, 6H)

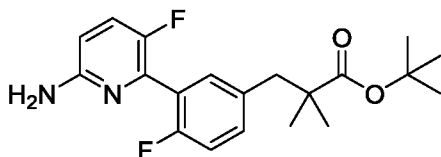
Приклад приготування 113: трет-бутил-3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат



Вказану у заголовку сполуку було синтезовано аналогічно до способу етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-2,2-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (500 мг, 1,39 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 79, і 6-хлорпіридин-2-амін (178 мг, 1,39 ммоль). (Вихід 66%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,64 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,40 (д, J=6,9 Гц, 9H), 1,14 (т, J=4,6 Гц, 6H)

Приклад приготування 114: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил-3-(3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Вказану у заголовку сполуку було синтезовано аналогічно до способу етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-3-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (1,52 г, 4,01 ммоль), отриманий на етапі 2 прикладу приготування 89, і 2,6-дихлор-3-фторпіридин (799 мг, 4,81 ммоль). (Вихід 21%).

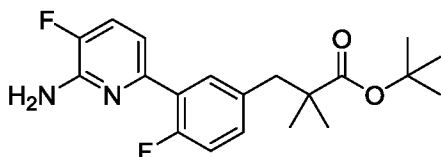
m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₀H₂₃ClF₂NO₂: 382, виявлено 382

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил-3-(3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (327 мг, 0,86 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 17%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,66 (дд, J=7,5, 2,5 Гц, 1H), 7,34-7,15 (м, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 7,04-6,90 (1H), 4,89-4,60 (2H), 2,84 (с, 2H), 1,40 (д, J=6,9 Гц, 9H), 1,17-1,03 (м, 6H)

Приклад приготування 115: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат



Етап 1: трет-бутил 3-(3-(6-хлор-5-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Вказану у заголовку сполуку було синтезовано аналогічно до способу етапу 2 прикладу приготування 52, використовуючи трет-бутил-3-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (1,52 г, 4,01 ммоль), отриманий на етапі 1 прикладу приготування 89, і 2,6-дихлор-3-фторпіридин (799 мг, 4,81 ммоль). (Вихід 49%).

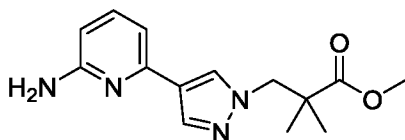
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,46 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=7,1, 2,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=5,5, 2,7 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=9,8, 8,5 Гц, 1H), 2,85 (с, 2H), 1,54 (с, 2H), 1,40 (д, J=7,8 Гц, 9H), 1,14 (с, 6H)

Етап 2: трет-бутил-3-(3-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до прикладу отримання 19 (етап 3, етап 4), використовуючи трет-бутил 3-(3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (756 мг, 1,98 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 38%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57-7,41 (м, 2H), 7,39 (дд, J=6,9, 1,8 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 7,06 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,9, 3,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=22,9 Гц, 1H), 2,86 (с, 2H), 1,42-1,34 (9H), 1,16-1,06 (6H)

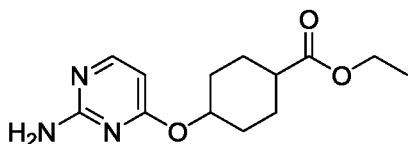
Приклад приготування 116: метил-3-(4-(6-амінопіридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаноат



Використовуючи метил 3-гідрокси-2,2-диметилпропаноат (1,08 г, 8,16 ммоль) і 4-бром-1H-піразол (1,00 г, 6,80 ммоль), спосіб, подібний до етапу 1 прикладу приготування 1, етапу 2 прикладу приготування 58, та прикладу приготування 19 (етап 3 і етап 4) був послідовно використаний, для того щоб отримати бажаний продукт. (Вихід на 4-ому етапі 0,3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 7,84 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,43-7,30 (м, 1H), 6,84-6,75 (м, 1H), 6,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 1,21 (с, 6H)

Приклад приготування 117: етил-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Етап 1: етил 4-((2-хлорпіримідин-4-їл)окси)циклогексан-1-карбоксилат

2,4-дихлорпіримідин (0,300 г, 2,014 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл), потім додавали етил 4-гідроксициклогексан-1-карбоксилат (0,357 мл, 2,215 ммоль) та цезію карбонат (1,640 г, 5,13 ммоль). Після перемішування при 80°C протягом 3 годин, реакційну суміш розводили детиловим етером і промивали водою. Після висушування органічного розчинника за допомогою сульфату магнію, її очищали на колонці із силікагелем, щоб отримати бажаний продукт. (Yield 29%).

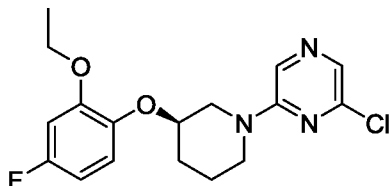
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,29-8,17 (м, 1H), 6,64-6,46 (м, 1H), 5,46-4,97 (м, 1H), 4,18-4,00 (м, 2H), 2,46-2,21 (м, 1H), 2,14 (дт, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 2,08-1,89 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 1H), 1,79-1,70 (1H), 1,70-1,51 (м, 2H), 1,51-1,32 (м, 1H), 1,29-1,12 (м, 3H)

Етап 2: етил 4-((2-амінопіримідин-4-їл)окси)циклогексан-1-карбоксилат

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 2, використовуючи етил 4-((2-хлорпіримідин-4-їл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (0,165 г, 0,579 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід на 2-ому етапі 98%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₁₃H₂₀N₃O₃: 266,32, виявлено 266,1

Приклад приготування 118: (R)-2-хлор-6-(3-(2-етокси-4-фторфенокси)піперидин-1-їл)піразин



Етап 1: 1-(Бензилокси)-2-етокси-4-фторбензол

2-(Бензилокси)-5-фторфенол (1,00 г, 4,58 ммоль), йодетан (0,44 мл, 5,5 ммоль) і цезію карбонат (2,24 г, 6,87 ммоль) додавали до 6,74 мл ацетону і перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтровували та додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Після промивання водою та сольовим розчином органічний шар висушували над сульфатом магнію і упарювали при зниженому тиску. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 82%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,43 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 6,82 (дд, J=9,1, 5,5 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=10,1, 2,7 Гц, 1H), 6,51 (тд, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,08 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,47 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Етап 2: 2-Етоксид-4-фторфенол

1-(бензилокси)-2-етоксид-4-фторбензол (921 мг, 3,74 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в метанолі, додавали Pd/C (19,9 мг, 0,187 ммоль), з наступним перемішуванням в атмосфері водню. Після завершення реакції, суміш фільтрували через фільтр із целіту, щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 92%).

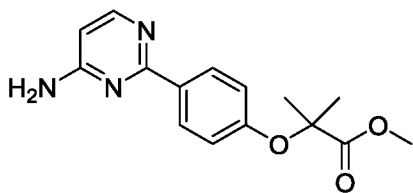
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 6,83 (дд, J=8,7, 5,5 Гц, 1H), 6,68-6,48 (м, 2H), 5,45-5,31 (1H), 4,09 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,50-1,37 (3H)

Етап 3: (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксид-4-фторфенокси)піперидин-1-їл)піразин

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 1 (етап 1, етап 2, етап 3), використовуючи 2-етоксид-4-фторфенол (539 мг, 3,45 ммоль), отриманий на етапі 2. (Вихід на 3-ому етапі 37%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,95 (с, 1H), 7,74 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=8,7, 5,9 Гц, 1H), 6,70-6,47 (м, 2H), 4,28-4,14 (1H), 4,07-3,89 (3H), 3,72 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,67-3,46 (м, 2H), 2,15-1,85 (м, 3H), 1,59 (квд, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H)

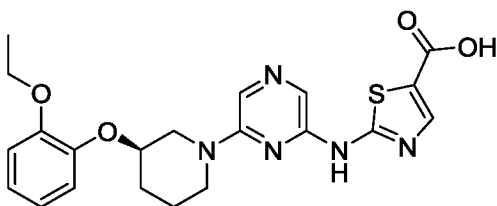
Приклад приготування 119: метил-2-(4-(4-амінопіримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропаноат



Потрібний продукт отримували подібним чином до етапу 1 прикладу приготування 68, прикладу приготування 53 (етап 1, етап 2) та прикладу приготування 19 (етап 4), використовуючи 4-бромфенол (1 г, 5,78 ммоль). (Вихід на 4-ому етапі 6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,31-8,00 (м, 3H), 6,96-6,60 (м, 2H), 6,33-6,07 (м, 1H), 5,26 (д, J=44,4 Гц, 2H), 4,22-4,09 (м, 2H), 1,63-1,50 (м, 6H), 1,29-1,07 (м, 3H)

Приклад 1: (R)-2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)тіазол-5-карбонова кислота

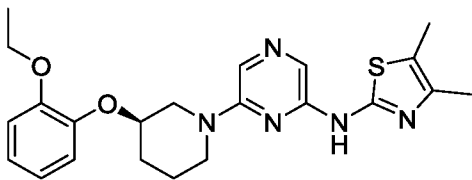


(R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (20 мг, 0,06 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, та метил 2-амінотіазол-5-карбоксилат (0,011 г, 0,072 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані, додавали цезію карбонат (49 мг, 0,150 ммоль), тріс(добензіліденацетон)дипаладій(0) (4,39 мг, 0,005 ммоль) і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантин (3,47 мг, 0,006 ммоль), потім перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом, промивали водним розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином, далі висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (гексан: етилацетат=2:1). (Вихід 81%).

Отриману ефірну сполуку (22 мг, 0,05 ммоль) розчиняли в суміші THF:вода:метанол=1:1:1, додавали гідроксид літію (2 мг, 0,074 ммоль), після чого перемішували при 60°C протягом 12 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, значення pH доводили до 4,5, з наступною екстракцією органічного розчинника. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, видаляли під зниженим тиском, далі синтезували очищенням за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-D): δ 11,5 (ушс, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,78-6,87 (м, 3H), 4,36 (ушс, 1H), 3,75-3,91 (м, 8H), 1,82-1,97 (м, 4H), 1,55 (м, 1H), 1,18 (м, 5H)

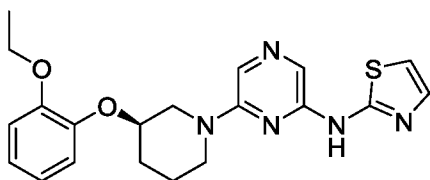
Приклад 2: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-4,5-диметилтіазол-2-амін



Сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, та 2-аміно-4,5-диметилтіазол (0,038 г, 0,30 ммоль). (Вихід 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,80 (ушс, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,82-7,01 (м, 4H), 4,30-4,36 (м, 2H), 3,98-4,05 (м, 3H), 3,49 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 2H), 1,39 (т, 3H)

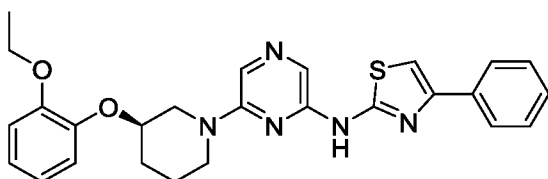
Приклад 3: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)тіазол-2-амін



Сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)пиперидин-1-їл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-амінотіазол (0,03 г, 0,30 ммоль). (Вихід 25%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 10,97 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,86 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,03 (м, 3H), 3,34-3,45 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,39 (т, 3H).

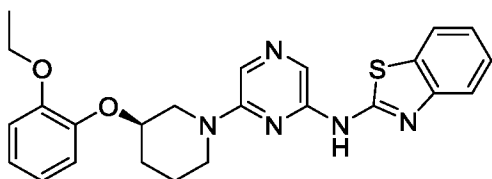
Приклад 4: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)пиперидин-1-їл)піразин-2-їл)-4-фенілтіазол-2-амін



Сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)пиперидин-1-їл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-аміно-4-бензотіазол (0,053 г, 0,30 ммоль). (Вихід 28%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,72 (ушс, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,40 (т, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,87 (м, 3H), 4,44 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 3H), 3,35-3,47 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,39 (т, 3H)

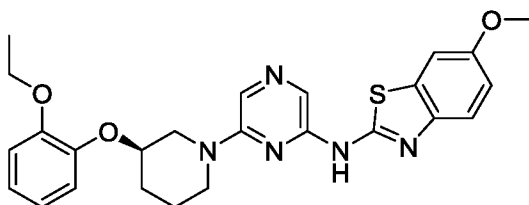
Приклад 5: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)пиперидин-1-їл)піразин-2-їл)бензо [d]тіазол-2-амін



Сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)пиперидин-1-їл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-амінобензотіазол (0,045 г, 0,30 ммоль). (Вихід 37%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 9,20 (ушс, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64-7,71 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,83-6,93 (м, 3H), 4,31-4,40 (м, 2H), 4,03 (м, 3H), 3,63 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,39 (т, 3H)

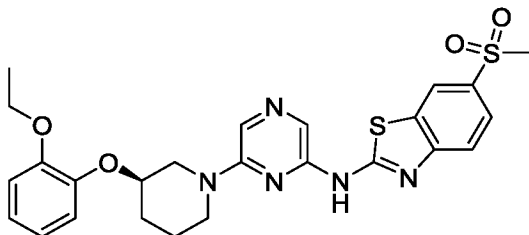
Приклад 6: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)пиперидин-1-їл)піразин-2-їл)-6-метоксибензо[d]тіазол-2-амін



Сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)пиперидин-1-їл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-аміно-(6-метокси)бензотіазол (0,054 г, 0,30 ммоль). (Вихід 28%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 9,90 (ушс, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,82-7,06 (м, 4H), 4,40 (м, 2H), 3,99-4,06 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,60 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,39 (т, 3H)

Приклад 7: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(метансульфоніл)бензо[d]тіазол-2-амін



5

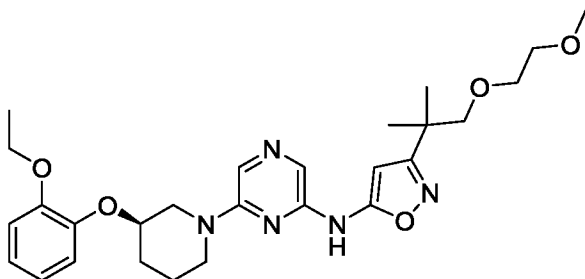
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,10 г, 0,3 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-аміно-(6-метилсульфоніл)бензотіазол (0,068 г, 0,30 ммоль). (Вихід 19%).

10

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 9,70 (ушс, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,83 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 4,03 (м, 3H), 3,89 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,19 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,39 (т, 3H)

15

Приклад 8: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-(1-(2-метоксиетокси)-2-метилпропан-2-іл)ізооксазол-5-амін



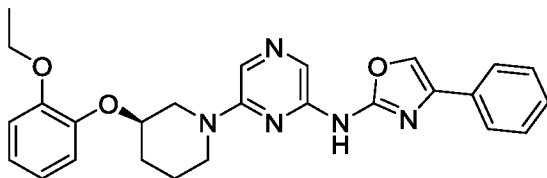
20

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 3-(1-(2-метоксиетокси)-2-метилпропан-2-іл)ізооксазол-5-амін (0,1 г, 0,49 ммоль). (Вихід 57%).

25

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 7,73 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,03-6,90 (м, 2H), 6,89-6,75 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 4,36-4,25 (м, 1H), 4,08 (дд, J=12,8, 3,1 Гц, 1H), 4,03-3,88 (м, 2H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 3H), 3,52-3,46 (м, 4H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,33 (д, J=6,1 Гц, 3H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,99 (тд, J=6,6, 3,5 Гц, 1H), 1,90 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 1,62 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (д, J=2,6 Гц, 6H)

Приклад 9: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-4-фенілоксазол-2-амін



30

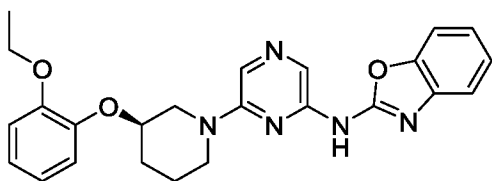
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,03 г, 0,09 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 4-фенілоксазол-2-амін (0,016 г, 0,099 ммоль), отриманий у прикладі приготування 25. (Вихід 4%).

35

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,92 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,01-6,84 (м, 3H), 6,84-6,74 (м, 1H), 4,29-4,18 (м, 1H), 4,06 (дд, J=13,4, 3,4 Гц, 1H), 4,01 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,75 (тд, J=8,9, 4,3 Гц, 1H), 3,35 (дд, J=13,1, 8,2 Гц, 1H), 3,30-3,16 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 1H), 1,98-1,75 (м, 2H), 1,57-1,51 (м, 1H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H)

40

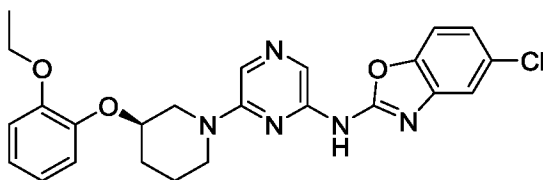
Приклад 10: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]оксазол-2-амін



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,1 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-амінобензоксазол (0,05 г, 0,36 ммоль). (Вихід 19%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,77 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 1H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=16,5 Гц, 1H), 6,97 (т, J=7,9 Гц, 2H), 6,88 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,10-3,90 (м, 3H), 3,78 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,62 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 3,43 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,21-1,87 (м, 4H), 1,61 (с, 1H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад 11: (R)-5-хлор-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]оксазол-2-амін



15

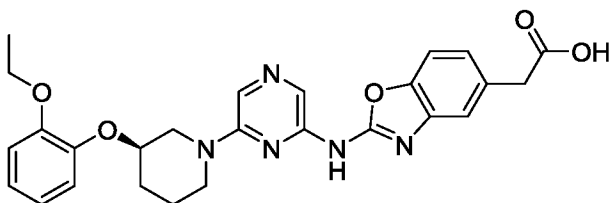
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до Прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,14 г, 0,42 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-аміно-(5-хлор)бензотіазол (0,071 г, 0,42 ммоль). (Вихід 51%).

20

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,73 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 4,34 (м, 1H), 3,93-4,03 (м, 3H), 3,75 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,37 (т, 3H)

Приклад 12: (R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)оцтова кислота

25



(R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,777 г, 2,328 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)ацетат (0,4 г, 1,940 ммоль), отриманий у прикладі приготування 16, тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,178 г, 0,194 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантин (0,135 г, 0,233 ммоль) та цезію карбонат (1,580 г, 4,85 ммоль) додавали до 20 мл 1,4-діоксану та перемішували під зворотним холодильником протягом 4 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом, промивали водним розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Потрібний ефірний продукт отримували шляхом очищення на колонці з силікагелем (етилацетат:гексан=4:1). (Вихід 36%).

35

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,81-8,66 (м, 1H), 8,03 (д, J=50,8 Гц, 1H), 7,95-7,77 (м, 1H), 7,54-7,38 (м, 1H), 7,26 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-7,01 (м, 1H), 6,99-6,87 (м, 2H), 6,87-6,77 (м, 2H), 4,36-4,20 (м, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,99-3,89 (м, 2H), 3,75 (тд, J=9,6, 3,8 Гц, 1H), 3,69 (д, J=9,6 Гц, 5H), 3,61-3,46 (м, 1H), 3,46-3,30 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 1H), 2,01-1,74 (м, 2H), 1,68-1,44 (м, 1H), 1,44-1,28 (м, 3H)

40

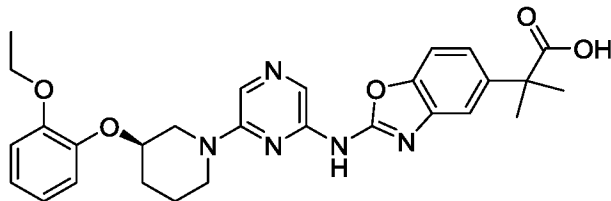
Отриману ефірну сполуку (0,330 г, 0,655 ммоль) розчиняли в 5 мл THF, 2 мл MeOH та 2 мл води. Після додавання гідроксиду натрію (0,786 г, 19,66 ммоль), суміш перемішували при

45

кімнатній температурі протягом 15 годин. Після підтвердження за допомогою тонкошарової рідинної хроматографії (TLC), що реакція закінчилась, титрування доводили до pH 4,5 за допомогою 1N водного розчину хлористого водню, розводили етилацетатом і видаляли водний шар. Після висушування продукту реакції над сульфатом магнію, органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, для того щоб отримати сполуку, вказану у заголовку. (Вихід 3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,44-7,34 (1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (кв, J=7,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,7 Гц, 2H), 6,84-6,71 (м, 2H), 4,40 (с, 1H), 3,89-3,83 (м, 2H), 3,82-3,74 (м, 2H), 3,62 (дд, J=16,9, 12,8 Гц, 1H), 3,55-3,50 (2H), 2,63 (с, 1H), 2,00 (дд, J=13,5, 3,4 Гц, 2H), 1,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 1,64-1,48 (м, 1H), 1,25 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 13: (R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)-2-метилпропанова кислота



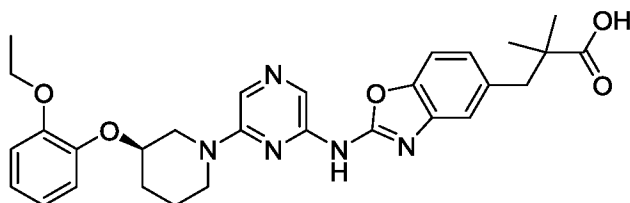
Ефірний продукт було отримано у спосіб, подібний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,855 г, 2,56 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)-2-метилпропаноат (0,5 г, 2,134 ммоль), отриманий у прикладі приготування 17. (Вихід 66%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,82 (кв, J=14,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,86 (т, J=15,1 Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 1H), 7,34-7,20 (м, 1H), 7,21-7,03 (м, 1H), 7,03-6,83 (м, 2H), 6,83-6,69 (м, 2H), 4,33-4,15 (м, 1H), 4,16-3,97 (м, 1H), 3,90 (тд, J=15,4, 8,1 Гц, 2H), 3,82-3,68 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 3H), 3,58-3,45 (м, 1H), 3,45-3,29 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,87-1,71 (м, 1H), 1,68-1,56 (м, 6H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки у спосіб, подібний до прикладу 12. (Вихід 56%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₈H₃₂N₅O₅: 518, виявлено 518

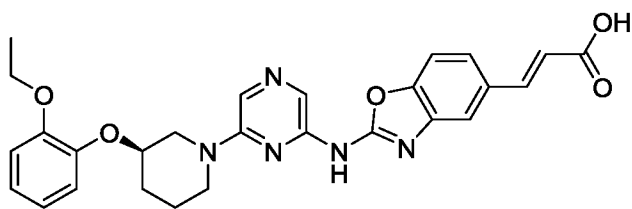
Приклад 14: (R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,30 г, 0,90 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)-2,2-диметилпропаноат (0,22 г, 0,90 ммоль), синтезований у прикладі приготування 21. (Вихід на 2-ому етапі 32%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,27 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,93-6,81 (м, 2H), 6,77 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,36-4,25 (м, 1H), 4,12 (д, J=16,5 Гц, 1H), 4,04-3,90 (м, 2H), 3,84 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 1H), 3,43 (т, J=9,6 Гц, 1H), 2,99 (с, 2H), 2,13 (т, J=5,9 Гц, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,29 (с, 6H)

Приклад 15: (R,E)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)акрилова кислота



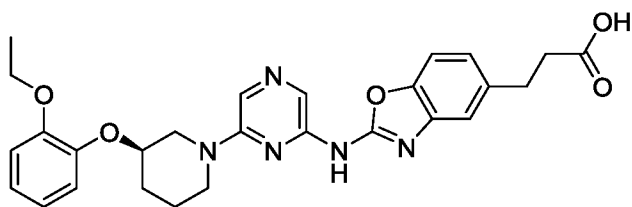
Ефірний продукт було отримано у спосіб, подібний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,973 г, 2,91 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил (E)-3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)акрилат (0,53 г, 2,429 ммоль), отриманий у прикладі приготування 22. (Вихід 6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,74 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80-7,68 (м, 2H), 7,35 (д, J=10,5, 8,7 Гц, 2H), 7,23-7,18 (1H), 6,99-6,91 (м, 2H), 6,91-6,84 (м, 2H), 6,42 (д, J=16,7, 6,6 Гц, 1H), 4,41-4,24 (м, 1H), 4,06-3,87 (м, 3H), 3,85-3,79 (м, 3H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,69-3,54 (м, 1H), 3,54-3,35 (м, 1H), 2,21-2,07 (м, 1H), 2,02-1,86 (2H), 1,70-1,58 (1H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки у спосіб, подібний до прикладу 12. (Вихід 1%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₇H₂₈N₅O₅: 502, виявлено 502

Приклад 16: (R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)пропанова кислота



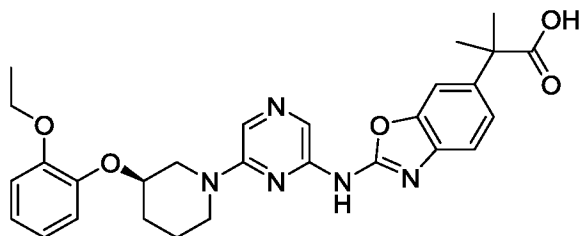
Ефірний продукт було отримано у спосіб, подібний до Прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (1 г, 3,00 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)пропаноат (0,550 г, 2,496 ммоль), отриманий у прикладі приготування 23. (Вихід 28%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,61 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 3H), 6,84 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,34-4,22 (м, 1H), 4,20-4,09 (м, 1H), 4,09-3,87 (м, 3H), 3,88-3,70 (м, 1H), 3,65-3,49 (м, 3H), 3,50-3,32 (м, 1H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,71 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,02-1,81 (м, 2H), 1,72-1,52 (м, 1H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки у спосіб, подібний до прикладу 12. (Вихід 5%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₇H₃₀N₅O₅: 504, виявлено 504

Приклад 17: (R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-6-іл)-2-метилпропанова кислота



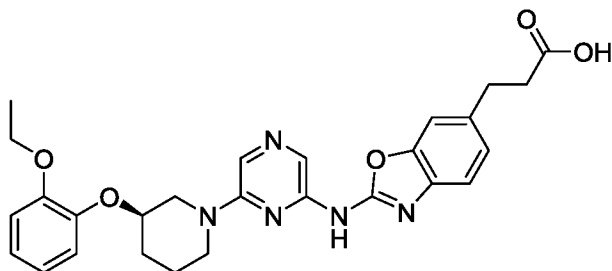
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до Прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,293 г, 0,878 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(2-амінобензо[d]оксазол-6-іл)-2-метилпропаноат (0,187 г, 0,798 ммоль), отриманий у прикладі приготування 18. (Вихід на 2-ому етапі 7%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,55 (д, J=11,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,02-6,87 (2H), 6,86-6,74 (м, 2H), 4,29 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,15-4,06 (м, 1H), 4,06-3,83 (м, 3H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,66-3,50 (1H), 3,50-3,35 (м, 1H),

2,15-2,04 (м, 1H), 2,03 (д, J=2,7 Гц, 1H), 2,01-1,82 (м, 2H), 1,62 (д, J=12,3 Гц, 6H), 1,37-1,28 (м, 3H)

Приклад 18: (R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-6-іл)пропанова кислота

5



Продукт було отримано у спосіб, подібний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,8 г, 2,398 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(2-амінобензо[d]оксазол-6-іл)пропаноат (0,44 г, 1,998 ммоль), отриманий у прикладі приготування 24. (Вихід 11%).

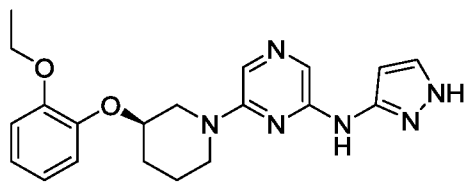
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,74 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 1H), 6,97 (т, J=7,1 Гц, 3H), 6,92-6,83 (м, 3H), 4,33 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,03-3,90 (3H), 3,79 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,60 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,71-2,60 (2H), 2,13-2,05 (1H), 1,98 (д, J=40,7 Гц, 2H), 1,75-1,63 (1H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки у спосіб, подібний до прикладу 12. (Вихід 3%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₇H₃₀N₅O₅: 504, виявлено 504

Приклад 19: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(1H-піразол-3-іл)піразин-2-амін

20



Етап 1: трет-бутил (R)-3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно-1H-піразол-1-карбоксилат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (1,540 г, 4,61 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилат (0,930 г, 5,18 ммоль), отриманий у прикладі приготування 64. (Вихід 1%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 7,91 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,73-7,57 (м, 2H), 7,46-7,34 (1H), 7,07-6,95 (м, 2H), 6,95-6,80 (2H), 6,67-6,55 (1H), 4,30 (тд, J=8,2, 3,9 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=13,0, 3,5 Гц, 1H), 4,09-3,95 (м, 2H), 3,93-3,78 (1H), 3,41 (дд, J=13,0, 8,1 Гц, 1H), 3,36-3,23 (м, 1H), 2,20 (дд, J=12,7, 5,1 Гц, 1H), 2,00 (дд, J=9,3, 4,1 Гц, 1H), 1,95-1,81 (1H), 1,66 (с, 10H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H)

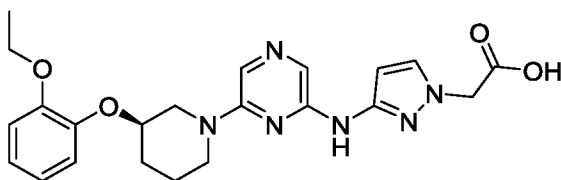
Етап 2: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(1H-піразол-3-іл)піразин-2-амін

Трет-бутил (R)-3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно-1H-піразол-1-карбоксилат (0,0124 г, 0,026 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в DCM (0,2 мл), після чого додавали трифтороцтову кислоту (0,026 мл), розчинену в DCM, і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хвилин. Після видалення розчинника за зниженого тиску, суміш розчиняли в DCM і промивали водою та очищали на колонці з силікагелем із отриманням зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід 50%).

¹H-ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,49 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=3,7 Гц, 2H), 6,87 (д, J=11,9 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,46-4,34 (1H), 4,13-3,90 (м, 2H), 3,75-3,66 (1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 2,18-1,85 (3H), 1,75-1,56 (1H), 1,32 (т, J=6,7 Гц, 3H)

Приклад 20: (R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)оцтова кислота

45



Етап 1: етил (R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-1H-піразол-1-їл) ацетат

(R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)-N-(1H-піразол-3-їл)піразин-2-амін (0,200 г, 0,526 ммоль) отриманий у Прикладі 19, і гідрид натрію (0,025 г, 0,631 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (2,63 мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Етил 2-бромацетат (0,087 мл, 0,789 ммоль), розчинений у тетрагідрофурани (2,63 мл), додавали краплями до реакційного розчину, з наступним перемішуванням протягом 2 годин. Додавали краплями воду, для того щоб припинити реакцію, потім розчиняли в етилацетаті і промивали сольовим розчином. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію і видаляли органічний розчинник під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем. (Вихід 3%).

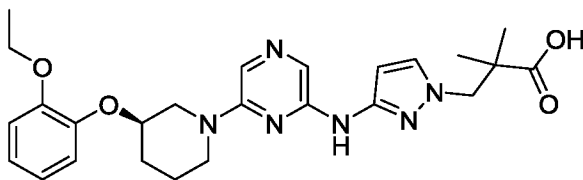
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 7,69 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,09-6,81 (м, 4H), 6,66 (с, 1H), 6,36 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,83-4,70 (м, 2H), 4,37-4,18 (м, 4H), 4,05 (qd, J=6,8, 3,1 Гц, 2H), 3,99-3,83 (м, 1H), 3,35 (дд, J=13,0, 8,4 Гц, 1H), 3,31-3,18 (м, 1H), 2,29-2,12 (м, 1H), 1,98 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,79-1,55 (м, 2H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,28 (с, 1H)

Етап 2: (R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-1H-піразол-1-їл)оцтова кислота

Етил (R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-1H-піразол-1-їл)ацетат (0,0073 г, 0,016 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в 50% водному розчині етилового спирту (0,156 мл), додавали гідроксид літію (1,124 мг, 0,047 ммоль), після чого перемішували при 0°C протягом 1 години. Після видалення розчинника під зниженим тиском його розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Зазначений у заголовку продукт отримували шляхом очищення на колонці з силікагелем. (Вихід 26%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₂H₂₇N₆O₄: 439, виявлено 439

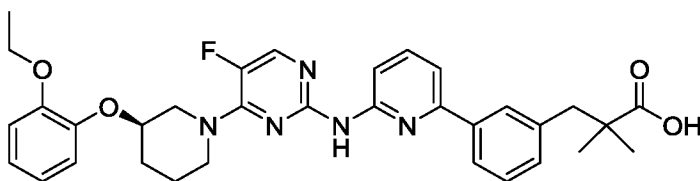
Приклад 21: (R)-3-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)-1H-піразол-1-їл)-2,2-диметилпропанова кислота



Зазначену в заголовку сполуку отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, та метил 3-(3-аміно-1H-піразол-1-їл)-2,2-диметилпропаноат (0,059 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 66. (Вихід 45%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 9,32 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,06-6,77 (м, 5H), 6,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,35-4,14 (м, 4H), 4,06-3,89 (м, 2H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,37-3,08 (м, 2H), 2,17 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 1,99-1,71 (м, 2H), 1,71-1,53 (м, 1H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,22-1,09 (м, 6H)

Приклад 22: (R)-3-(3-(6-((4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)-5-фторпіримідин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота

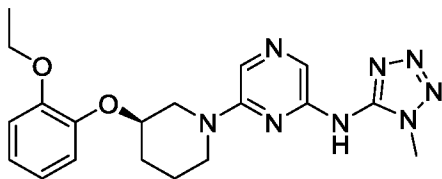


(R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-фторпіримідин (54 мг, 0,15 ммоль), синтезований у прикладі приготування 8, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (50 мг, 0,15 ммоль), синтезований у прикладі приготування 113, розчиняли в 1,4-діоксані, розчинений кисень видаляли та заповнювали азотом, щоб блокувати вплив зовнішнього повітря. Додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (8,4 мг, 9,19 мкмоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантин (8,0 мг, 0,01 ммоль) та цезію карбонат (125 мг, 0,38 ммоль), підключали дефлегматор та нагрівали протягом 12 годин. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом, висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат). (Вихід 15%).

Отриману ефірну сполуку (15 мг, 0,02 ммоль) розчиняли в DCM, додавали трифтороцтову кислоту (36 мкл, 0,47 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш дистильовали під зниженим тиском, для того щоб видалити надлишок трифтороцтової кислоти, нейтралізували 1 N гідроксидом натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат). (Вихід 37%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,81 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,66-7,57 (1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,23 (м, 5H), 7,23-7,11 (1H), 7,00-6,88 (м, 1H), 6,86 (д, J=4,1 Гц, 2H), 6,82-6,70 (м, 1H), 4,44 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,14-3,94 (м, 2H), 3,94-3,75 (м, 4H), 3,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,14-1,84 (м, 4H), 1,60 (д, J=7,3 Гц, 1H), 1,34-1,20 (м, 3H), 1,19-1,11 (м, 6H)

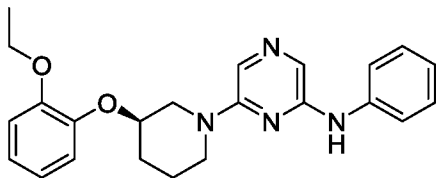
Приклад 23: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піразин-2-амін



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 1-метил-1H-тетразол-5-амін (0,049 г, 0,49 ммоль). (Вихід 44%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,18 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,01-6,89 (м, 2H), 6,88-6,75 (м, 2H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 1H), 3,70-3,56 (2H), 3,42 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,90 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 1,57 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H)

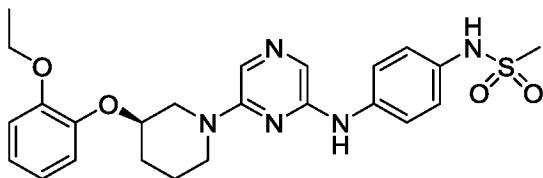
Приклад 24: (R)-N-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-фенілпіразин-2-амін



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,09 г, 0,27 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, та анілін (0,025 г, 0,27 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,56 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,36 (д, J=8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8 Гц, 2H), 6,94-7,03 (м, 3H), 6,82-6,91 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 4,04 (м, 3H), 3,89 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,39 (т, 3H)

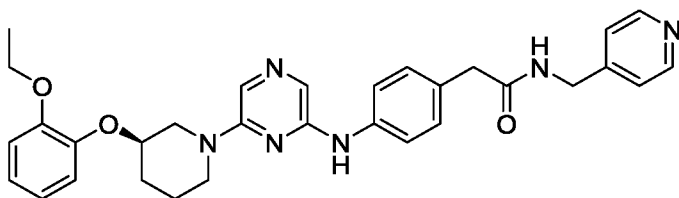
Приклад 25: (R)-N-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)феніл)метансульфонамід



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і N-(4-амінофеніл)метансульфонамід (0,092 г, 0,49 ммоль). (Вихід 69%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 7,57 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,13 (дд, J=9,6, 2,6 Гц, 2H), 7,03-6,93 (м, 2H), 6,89 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 6,82 (тд, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,35-4,24 (м, 1H), 4,16 (дд, J=13,1, 3,4 Гц, 1H), 4,07-3,95 (м, 2H), 3,83 (тд, J=8,9, 4,1 Гц, 1H), 3,43 (дд, J=13,4, 7,9 Гц, 1H), 3,37-3,24 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,23-2,09 (м, 1H), 1,98 (дд, J=9,8, 3,7 Гц, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,69-1,61 (м, 1H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H)

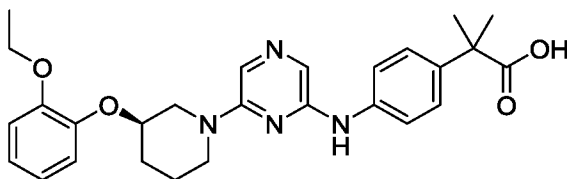
Приклад 26: (R)-2-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)феніл)-N-(піридин-4-їл-метил)ацетамід



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-(4-амінофеніл)-N-(піридин-4-їл-метил)ацетамід (0,11 г, 0,49 ммоль). (Вихід 54%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 8,49 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,07 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,01-6,96 (1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,80 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,40 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,32-4,24 (м, 1H), 4,17 (дд, J=12,8, 3,1 Гц, 1H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,83 (тд, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,40 (дд, J=12,8, 8,0 Гц, 1H), 3,34-3,24 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,97 (дд, J=9,7, 3,8 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад 27: (R)-2-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)феніл)-2-метилпропанова кислота



Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,30 г, 0,90 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропаноат (0,19 г, 0,99 ммоль), отриманий у прикладі приготування 14. (Вихід 91%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,23 (дд, J=6,9, 1,8 Гц, 2H), 6,81-7,01 (м, 4H), 6,18 (с, 1H), 4,26-4,30 (м, 1H), 4,19 (дд, J=12,8, 3,7 Гц, 1H), 3,99-4,05 (м, 2H), 3,84-3,88 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,38 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 3,24-3,30 (м, 1H), 2,14-2,18 (м, 1H), 1,97 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=9,4, 3,4 Гц, 1H), 1,60-1,64 (м, 1H), 1,56 (с, 6H), 1,38 (т, J=6,9 Гц, 3H)

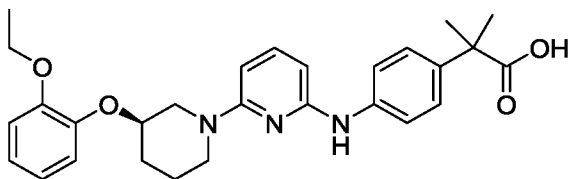
Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,40 г, 0,82 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1. (Вихід 23%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,51 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27-7,31 (м, 4H), 6,85-6,99 (м, 4H), 6,34 (с, 1H), 4,25-4,29 (м, 1H), 4,16 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,97-4,03 (м, 2H), 3,79-3,82 (м, 1H),

3,39 (дд, J=13,0, 8,0 Гц, 1H), 3,26 (т, J=10,1 Гц, 1H), 2,12-2,15 (м, 1H), 1,93-1,97 (м, 1H), 1,81-1,89 (м, 1H), 1,58 (с, 7H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 28: (R)-2-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піридин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)феніл)-2-метилпропанова кислота

5



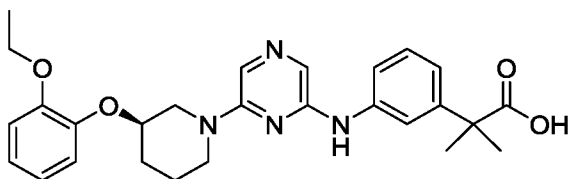
Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піридин (0,30 г, 0,90 ммоль), отриманий у прикладі 10 приготування 4, і метил 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропаноат (0,19 г, 0,99 ммоль), отриманий у прикладі приготування 14. (Вихід 88%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,30 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,24 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,20-7,22 (м, 2H), 7,04 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,82-6,96 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 6,11 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 4,24-4,36 (м, 2H), 3,96-4,06 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,47 (д, J=7,3 Гц, 0H), 3,03-3,19 (м, 2H), 2,19 (дд, J=12,6, 4,3 Гц, 1H), 1,77-1,91 (м, 2H), 1,38-1,63 (м, 12H), 1,18-1,24 (м, 1H), -0,01 (т, J=3,2 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,40 г, 0,82 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,22-7,30 (м, 5H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (dq, J=28,9, 7,5 Гц, 3H), 6,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,24-4,32 (м, 2H), 4,03 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,95 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=11,9, 8,2 Гц, 1H), 3,07 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,19 (д, J=8,2 Гц, 1H), 1,89 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 1,78 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,57-1,65 (м, 7H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 29: (R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)феніл)-2-метилпропанова кислота

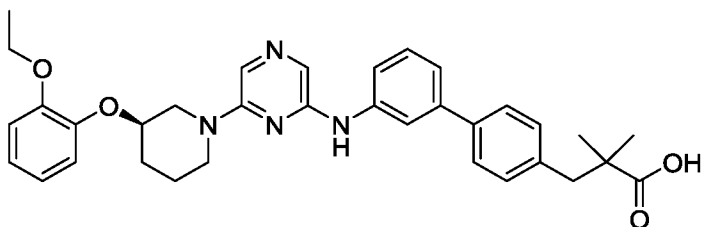


25

Зазначену в заголовку сполуку отримували у спосіб, подібний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (1,036 г, 3,10 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, та метил 2-(3-амінофеніл)-2-метилпропаноат (0,5 г, 2,59 ммоль), отриманий у прикладі приготування 15. (Вихід на 2-ому етапі 4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,63 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (т, J=9,8 Гц, 2H), 7,00-6,89 (м, 2H), 6,89-6,76 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 4,44-4,21 (м, 2H), 4,05-3,91 (м, 2H), 3,83 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 3,42-3,26 (1H), 3,26-3,05 (м, 1H), 2,25-2,06 (м, 1H), 1,93 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 1,83-1,67 (1H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 6H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 30: (R)-3-(3'-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,2-диметилпропанова кислота

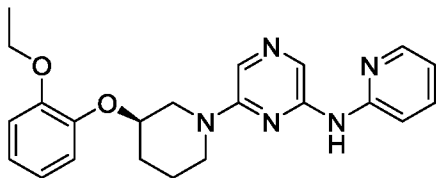


Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,192 г, 0,575 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3'-аміно-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,2-диметилпропаноат (0,17 г, 0,522 ммоль), отриманий у прикладі приготування 94. (Вихід на 2-ому етапі 12%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,58 (с, 1H), 7,55-7,48 (2H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,30-7,22 (2H), 7,18 (кв, J=7,6 Гц, 3H), 6,93 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,83-6,73 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,37-4,18 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 2H), 3,83 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 3,53-3,36 (1H), 3,36-3,19 (м, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,25-2,06 (1H), 1,99-1,74 (м, 2H), 1,70-1,48 (м, 1H), 1,34 (кв, J=7,3 Гц, 3H), 1,23 (с, 6H)

5

Приклад 31: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(піридин-2-іл)піразин-2-амін



10

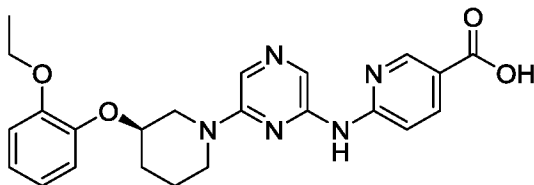
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,20 г, 0,60 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-амінопіридин (0,06 г, 0,66 ммоль). (Вихід 94%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 8,24 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,99 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 (т, J=7,0 Гц, 1H), 6,90-6,72 (м, 3H), 4,36-4,25 (м, 1H), 4,19 (дд, J=13,2, 3,3 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 2H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,44 (дд, J=13,4, 7,9 Гц, 1H), 3,38-3,25 (м, 1H), 2,17 (т, J=5,8 Гц, 1H), 2,05-1,95 (1H), 1,93-1,79 (м, 1H), 1,67 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H)

15

Приклад 32: (R)-6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)нікотинава кислота

20



Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,30 г, 0,90 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 6-амінонікотинат (0,15 г, 0,99 ммоль). (Вихід 72%).

25

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,04-6,92 (м, 2H), 6,90-6,68 (м, 2H), 4,32 (тд, J=7,9, 3,7 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=13,1, 3,4 Гц, 1H), 4,07-3,95 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,80 (тд, J=9,2, 4,5 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=13,1, 7,6 Гц, 1H), 3,46-3,31 (м, 1H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,66 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 1,36 (т, J=6,7 Гц, 3H)

30

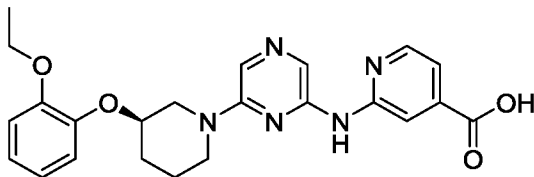
Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,29 г, 0,65 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1. (Вихід 21%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D₆): δ 12,99-12,26 (1H), 10,00 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,76 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,40-4,24 (1H), 4,03 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,68 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,57-3,39 (м, 2H), 2,12-1,94 (1H), 1,86 (с, 1H), 1,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,54 (с, 1H), 1,18 (т, J=7,0 Гц, 3H)

35

Приклад 33: (R)-2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)ізонікотинава кислота

40



Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,20 г, 0,60 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-аміноізонікотинат (0,10 г, 0,66 ммоль). (Вихід 71%).

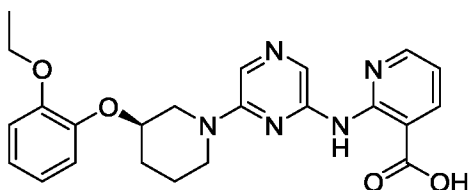
45

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 8,46 (с, 1H), 8,36 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,92-6,88 (1H), 6,86-6,82 (м, 1H), 6,80-6,67 (м, 1H), 4,38-4,28 (1H), 4,11 (дд, J=13,1, 3,4 Гц, 1H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,92 (дт, J=13,4, 3,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,60 (дд, J=13,1, 7,6 Гц, 1H), 3,51-3,35 (м, 1H), 2,13 (с, 1H), 2,04 (тд, J=6,6, 3,3 Гц, 1H), 1,93 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 1,66 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,18 г, 0,40 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1. (Вихід 57%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D₆): δ 9,76 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,5 Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,24 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,81 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,93 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,89-3,76 (м, 2H), 3,70 (д, J=15,9 Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 1,97 (с, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,73 (д, J=7,9 Гц, 1H), 1,53 (д, J=4,3 Гц, 1H), 1,18 (кв, J=7,3 Гц, 3H)

Приклад 34: (R)-2-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)нікотинава кислота



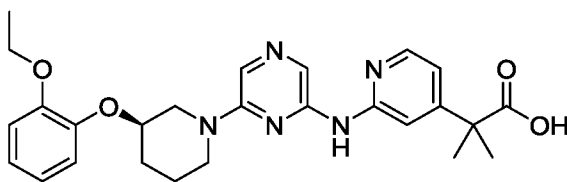
Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин (0,20 г, 0,60 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-амінонікотинат (0,10 г, 0,66 ммоль). (Вихід 85%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 10,40 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,46 (кв, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,06 (кв, J=3,1 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 2H), 6,88 (кв, J=3,3 Гц, 1H), 6,83 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 2H), 4,04 (квд, J=6,9, 2,3 Гц, 2H), 3,98 (т, J=4,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,36 (дд, J=14,1, 9,2 Гц, 1H), 3,33-3,23 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,95 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 1,86 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,21 г, 0,47 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1. (Вихід 74%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D₆): δ 10,63 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,48 (кв, J=2,2 Гц, 1H), 8,37-8,20 (1H), 7,90 (с, 1H), 7,11-6,97 (м, 2H), 6,87 (дт, J=12,2, 4,9 Гц, 3H), 4,43-4,20 (м, 1H), 4,04 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,95-3,79 (м, 2H), 3,76-3,62 (м, 1H), 3,59-3,42 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 1H), 1,83 (т, J=3,4 Гц, 1H), 1,75 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 1,51 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 1,20 (т, J=7,0 Гц, 3H)

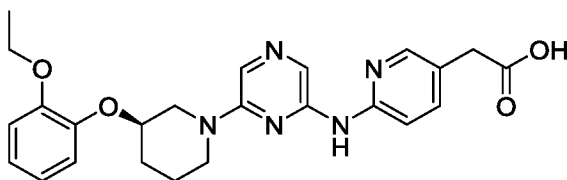
Приклад 35: (R)-2-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-4-іл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин (1,12 г, 3,35 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-((амінопіридин-4-іл)-2-метилпропаноат (650 мг, 3,35 ммоль), отриманий у прикладі приготування 60. (Вихід на 2-ому етапі 1%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,31 (с, 1H), 7,96 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 2H), 6,97-6,73 (5H), 4,36 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 4,06-3,92 (м, 3H), 3,89-3,75 (1H), 3,46 (т, J=10,2 Гц, 1H), 3,38-3,22 (м, 1H), 2,12 (д, J=5,5 Гц, 1H), 2,05 (д, J=15,3 Гц, 1H), 1,96 (с, 1H), 1,80-1,54 (7H), 1,33 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад 36: (R)-2-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-3-іл)оцтова кислота



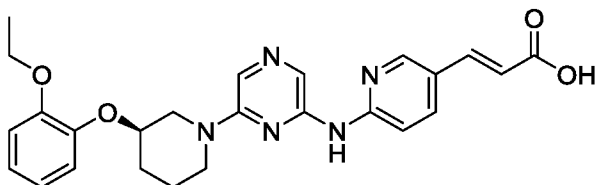
Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,14 г, 0,42 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(6-амінопіридин-3-їл)ацетат (0,08 г, 0,46 ммоль), отриманий у прикладі приготування 12. (Вихід 62%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,14(с, 1H), 7,87(с, 1H), 7,66(с, 1H), 7,62(д, J=8 Гц, 1H), 7,46(д, J=8 Гц, 1H), 7,08(с, 1H), 6,99(м, 2H), 6,88(м, 2H), 4,32(м, 1H), 4,29(м, 1H), 4,02(м, 2H), 3,87(м, 1H), 3,83(с, 1H), 3,56(с, 2H), 3,48(м, 1H), 3,34(м, 1H), 2,17(м, 1H), 2,02(м, 1H), 1,91(м, 1H), 1,66(м, 1H), 1,38(т, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,11 г, 0,24 ммоль) у спосіб, подібний до Прикладу 1. (Вихід 19%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ 9,54(с, 1H), 8,10(с, 1H), 8,06(с, 1H), 7,67(с, 1H), 7,60(д, J=8 Гц, 1H), 7,41(д, J=6 Гц, 1H), 7,04(д, J=8 Гц, 1H), 6,95(м, 2H), 6,84(м, 1H), 4,33(м, 1H), 4,10(м, 1H), 3,95(м, 2H), 3,72(м, 1H), 3,51(с, 2H), 3,45(м, 2H), 2,04(м, 1H), 1,87(м, 1H), 1,75(м, 1H), 1,57(м, 1H), 1,25(т, 3H)

Приклад 37: (R,E)-3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-3-їл)акрилова кислота



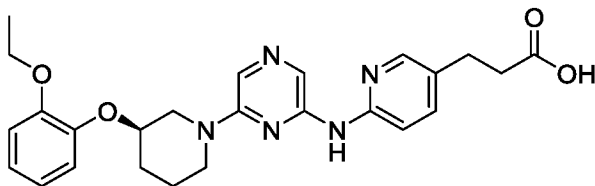
Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,50 г, 1,50 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил (E)-3-(6-амінопіридин-3-їл)акрилат (0,29 г, 1,65 ммоль), отриманий у прикладі приготування 13. (Вихід 70%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 8,35 (с, 1H), 7,95-7,81 (1H), 7,71 (с, 1H), 7,64 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,62 (д, J=15,9 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,01-6,92 (м, 2H), 6,91-6,79 (м, 2H), 6,34 (д, J=16,5 Гц, 1H), 4,33 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,82 (д, J=7,9 Гц, 4H), 3,50 (дд, J=12,8, 7,9 Гц, 1H), 3,36 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,21-2,13 (1H), 2,06-1,97 (1H), 1,97-1,87 (1H), 1,66 (с, 1H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,15 г, 0,32 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1. (Вихід 82%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D₆): δ 10,71 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,04 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 6,97 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,86-6,81 (1H), 6,80-6,70 (м, 2H), 6,47 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,92-3,72 (м, 5H), 3,61 (с, 1H), 1,96 (д, J=7,9 Гц, 1H), 1,84 (д, J=29,3 Гц, 2H), 1,55 (с, 1H), 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад 38: (R)-3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-3-їл)пропанова кислота



(R,E)-3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-3-їл)акрилову кислоту (0,3 г, 0,63 ммоль), отриману у прикладі 37, і Pd/C (67 mg) розчиняли в 20 мл метанолу, реакцію відновлення проводили за допомогою водневого балона. Після перемішування при

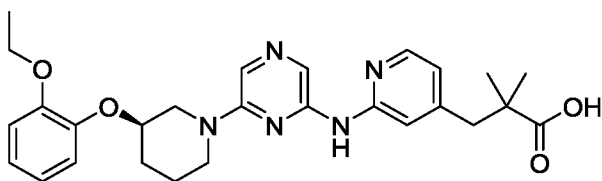
кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш фільтрували і органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 63%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 8,09 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,01-6,92 (м, 2H), 6,90-6,79 (м, 2H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,19 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,82 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,42 (дд, J=12,8, 7,9 Гц, 1H), 3,32 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,87 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,60 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,03-1,95 (1H), 1,88 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,69 (с, 1H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,15 г, 0,32 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1. (Вихід 57%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D₆): δ 9,44 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 6,78 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 4,35-4,24 (м, 1H), 4,06 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,75-3,64 (м, 1H), 3,47-3,31 (м, 2H), 2,70 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,47 (т, J=1,5 Гц, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,83 (с, 1H), 1,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,20 (т, J=7,0 Гц, 3H)

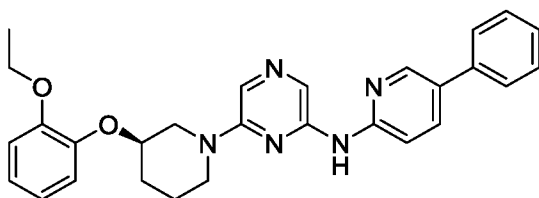
Приклад 39: (R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-4-іл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (165 мг, 0,495 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(2-амінопіридин-4-іл)-2,2-диметилпропаноат (124 мг, 0,495 ммоль), отриманий у прикладі приготування 63. (Вихід на 2-ому етапі 41%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,06 (с, 1H), 8,01-7,82 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,55-7,45 (1H), 7,02-6,80 (м, 3H), 6,80-6,65 (м, 2H), 4,40-4,21 (м, 1H), 4,19-4,05 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,46 (дд, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 3,40-3,22 (м, 1H), 2,81-2,61 (2H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,97 (дд, J=9,8, 3,4 Гц, 1H), 1,91-1,75 (м, 1H), 1,72-1,49 (м, 1H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,22 (д, J=3,2 Гц, 6H)

Приклад 40: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(5-фенілпіридин-2-іл)піразин-2-амін

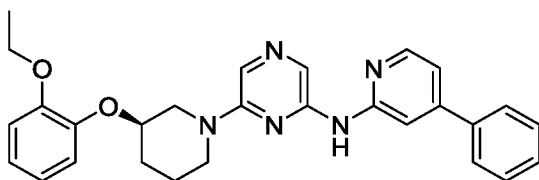


Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,1 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-аміно-(5-феніл)піридин (0,05 г, 0,30 ммоль). (Вихід 71%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,78-7,70 (2H), 7,67 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,51-7,42 (2H), 7,35 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,06-6,98 (1H), 6,93 (тд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 6,82 (тд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 4,22 (дд, J=12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,10-3,94 (м, 2H), 3,86 (тд, J=8,9, 4,1 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=12,8, 7,9 Гц, 1H), 3,39-3,31 (м, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,83-1,51 (м, 3H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (д, J=39,7 Гц, 1H), 0,87 (дд, J=26,3, 19,6 Гц, 0H)

Приклад 41: (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(4-фенілпіридин-2-іл)піразин-2-амін

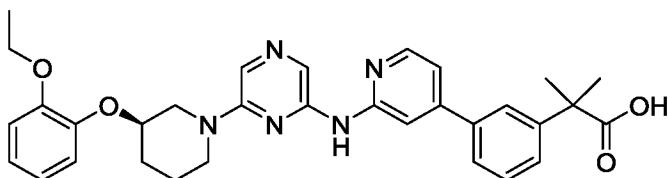
45



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,1 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-аміно-(4-феніл)піридин (0,06 г, 0,36 ммоль), отриманий у прикладі приготування 11. (Вихід 45%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=31,8 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 3H), 7,65 (д, J=37,3 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (дт, J=19,0, 7,2 Гц, 3H), 7,29-7,26 (м, 1H), 6,92 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,41-4,26 (м, 1H), 4,11 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,06-3,88 (м, 3H), 3,85-3,70 (м, 1H), 3,61 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,54-3,39 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 2H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,63 (квд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 1,44-1,30 (м, 3H), 1,29-1,14 (м, 2H)

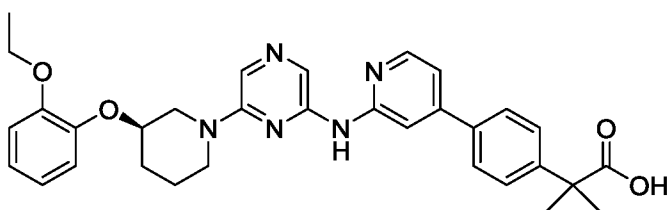
Приклад 42: (R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-4-їл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,237 г, 0,709 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(3-(2-амінопіридин-4-їл)феніл)-2-метилпропаноат (0,230 г, 0,851 ммоль), отриманий у прикладі приготування 27. (Вихід 56 %).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,27 (с, 1H), 8,16-8,05 (1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,93-6,84 (м, 2H), 6,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,77-6,65 (м, 1H), 4,29 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,10 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,90-3,79 (1H), 3,58 (дд, J=13,1, 7,6 Гц, 1H), 3,42 (с, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,71 (д, J=8,2 Гц, 6H), 1,67-1,55 (1H), 1,33 (т, J=7,0 Гц, 3H)

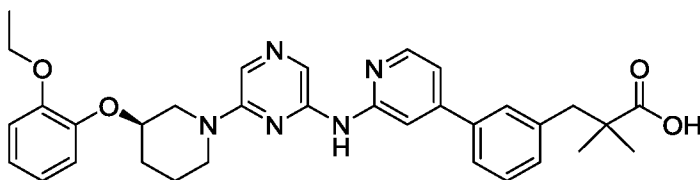
Приклад 43: (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-4-їл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,329 г, 0,986 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(2-амінопіридин-4-їл)феніл)-2-метилпропаноат (0,32 г, 1,184 ммоль), отриманий у прикладі приготування 26. (Вихід 1 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,51 (с, 1H), 8,45 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,13-7,99 (м, 1H), 7,78 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,49 (т, J=9,1 Гц, 2H), 7,13-7,01 (м, 1H), 6,93-6,66 (м, 4H), 4,36-4,23 (м, 1H), 4,16-4,02 (м, 1H), 3,99-3,87 (м, 2H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,57 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 1H), 3,47-3,36 (м, 1H), 2,16-1,79 (м, 3H), 1,61 (с, 7H), 1,35-1,25 (м, 3H)

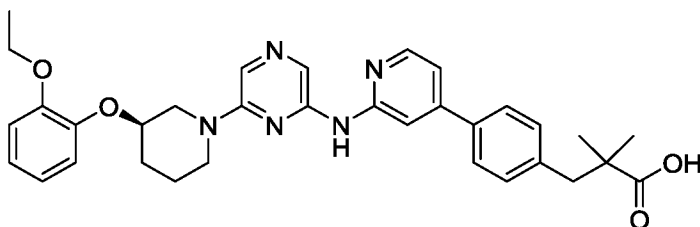
Приклад 44: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (210 мг, 0,629 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (179 мг, 0,629 ммоль), отриманий у прикладі приготування 58. (Вихід на 2-ому етапі 4%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 10,10 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,68 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,80 (дд, J=14,6, 7,9 Гц, 2H), 6,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,51 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,37-4,29 (м, 1H), 4,00 (дд, J=13,1, 2,7 Гц, 1H), 3,93-3,87 (м, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,65 (дд, J=12,4, 7,8 Гц, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 2,94 (дд, J=29,1, 13,0 Гц, 2H), 2,16-2,11 (м, 1H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 1H), 1,36-1,29 (м, 9H)

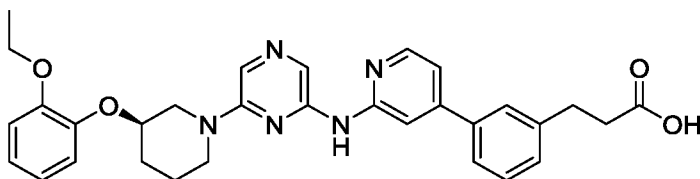
Приклад 45: (R)-3-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (175 мг, 0,524 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(4-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (171 мг, 0,524 ммоль), отриманий у прикладі приготування 71. (Вихід на 2-ому етапі 20%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,13 (с, 1H), 8,43-8,28 (1H), 8,08 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,02 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,96-6,64 (м, 4H), 4,34-4,18 (м, 1H), 4,01 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,93 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,79 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=12,8, 7,8 Гц, 1H), 3,43-3,25 (1H), 2,90 (с, 2H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,87-1,73 (м, 1H), 1,66-1,45 (м, 1H), 1,29 (кв, J=6,9 Гц, 9H)

Приклад 46: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-4-іл)феніл)пропанова кислота



Етап 1: метил-(R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-4-іл)феніл)пропаноат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,189 г, 0,568 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(2-амінопіридин-4-іл)феніл)пропаноат (0,160 г, 0,624 ммоль), отриманий у прикладі приготування 56. (Вихід 64%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,32 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,75-7,63 (1H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,28-7,24 (1H), 7,22 (с, 1H), 7,17-7,02 (м, 1H), 7,01-6,89 (м, 2H), 6,89-6,83 (м, 1H), 6,79 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 4,40-4,25 (м, 1H), 4,22-4,09 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,93 (дт, J=13,1, 4,8 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,58 (дд, J=13,1, 7,9 Гц, 1H), 3,51-3,37 (м,

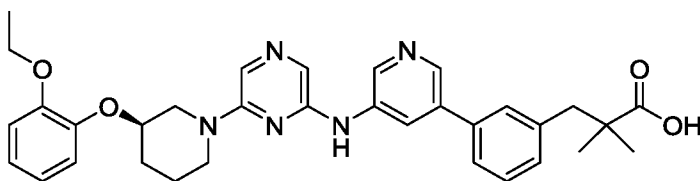
1H), 3,03 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,69 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,24-2,11 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 1H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Етап 2: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-4-іл)феніл)пропанова кислота

Метил-(R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-4-іл)феніл)пропаноат (0,090 г, 0,163 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в метанолі (0,813 мл) і THF (0,813 мл), потім додавали 7 N водний розчин гідроксиду натрію (0,232 мл, 1,626 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після видалення розчинника за зниженого тиску, суміш розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Зазначений у заголовку продукт отримували шляхом очищення на колонці з силікагелем. (Вихід 29%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₃₁H₃₄N₅O₄: 540, виявлено 540

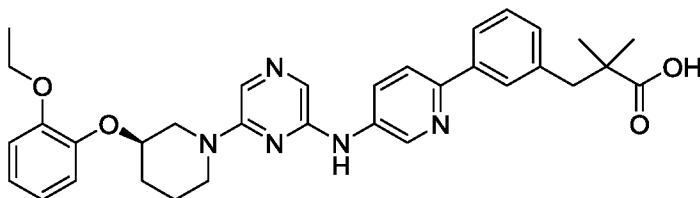
Приклад 47: (R)-3-(3-(5-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (20,3 мг, 0,0610 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(5-амінопіридин-3-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (17,3 мг, 0,0610 ммоль), отриманий у прикладі приготування 83. (Вихід на 2-ому етапі 29%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,50 (с, 1H), 8,24 (д, J=17,4 Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,84 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,74-6,61 (1H), 4,40 (с, 1H), 4,04-3,70 (м, 4H), 3,59 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,48 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,06-2,80 (м, 2H), 2,15-1,81 (м, 3H), 1,56 (д, J=4,6 Гц, 1H), 1,32-1,30 (3H), 1,29 (д, J=3,7 Гц, 6H)

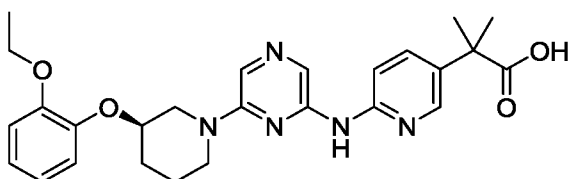
Приклад 48: (R)-3-(3-(5-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Зазначену в заголовку сполуку отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (51,9 мг, 0,155 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(5-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (44,2 мг, 0,155 ммоль), отриманий у прикладі приготування 102. (Вихід на 2-ому етапі 60%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,54 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,87-7,70 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,98-6,84 (м, 3H), 6,84-6,74 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,37-4,19 (1H), 4,11-3,94 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,62-3,53 (м, 1H), 3,49 (дд, J=12,6, 7,5 Гц, 1H), 3,31-3,15 (м, 1H), 2,99 (дд, J=19,7, 13,3 Гц, 2H), 2,05 (д, J=4,6 Гц, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,30 (д, J=4,6 Гц, 6H)

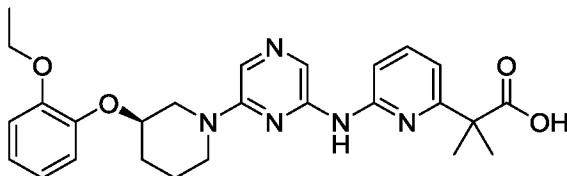
Приклад 49: (R)-2-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Зазначену в заголовку сполуку отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (137 мг, 0,409 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(6-амінопіридин-3-їл)-2-метилпропаноат (79,5

мг, 0,409 ммоль), отриманий у прикладі приготування 19. (Вихід на 2-ому етапі 30%).
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 10,36 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67-7,51 (2H), 7,06-6,70 (м, 4H), 4,42-4,25 (м, 1H), 4,19 (дд, J=13,0, 3,4 Гц, 1H), 4,09-3,89 (м, 2H), 3,81 (тд, J=8,8, 4,1 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 3,36-3,21 (м, 1H), 2,17 (т, J=6,2 Гц, 1H), 2,01 (дд, J=9,6, 3,7 Гц, 1H), 1,95-1,78 (м, 1H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,44-1,19 (м, 3H)

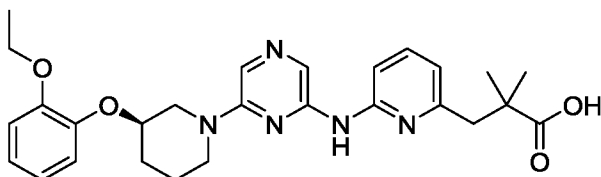
Приклад 50: (R)-2-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)-2-метилпропанова кислота



Зазначену в заголовку сполуку отримували таким же способом, як у прикладі 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (56,1 мг, 0,168 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(6-амінопіридин-2-їл)-2-метилпропаноат (35,1 мг, 0,168 ммоль), отриманий у прикладі приготування 61. (Вихід на 2-ому етапі 39%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,05 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,06-6,73 (м, 5H), 4,41-4,22 (м, 1H), 4,11 (дд, J=13,0, 3,4 Гц, 1H), 4,06-3,87 (м, 2H), 3,77 (тд, J=8,9, 4,1 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 3,44-3,26 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 1H), 1,65 (д, J=2,7 Гц, 6H), 1,63-1,44 (м, 1H), 1,40-1,30 (м, 3H)

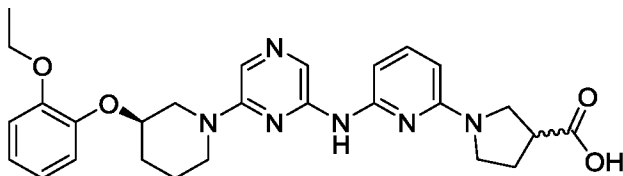
Приклад 51: (R)-3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (151 мг, 0,451 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(6-амінопіридин-2-їл)-2,2-диметилпропаноат (113 мг, 0,451 ммоль), отриманий у прикладі приготування 62. (Вихід на 2-ому етапі 27%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 9,67 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,87 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,69 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,28 (тд, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,23-4,14 (м, 1H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,81 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=13,0, 8,1 Гц, 1H), 3,26 (т, J=9,9 Гц, 1H), 2,99 (т, J=14,5 Гц, 2H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,97 (дд, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,72-1,54 (м, 1H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,26 (д, J=4,0 Гц, 6H)

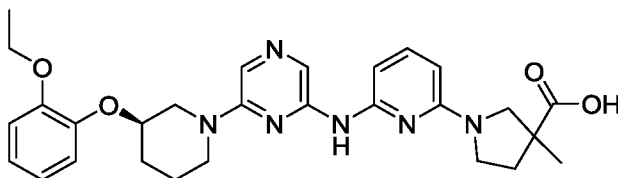
Приклад 52: 1-(6-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піролідин-3-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,093 г, 0,280 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 1-(6-амінопіридин-2-їл)піролідин-3-карбоксилат (0,065 г, 0,294 ммоль), отриманий у прикладі приготування 38. (Вихід 22%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,58 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,09-6,92 (м, 2H), 6,92-6,81 (м, 2H), 6,42 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,40-4,25 (1H), 4,16 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,10-3,97 (2H), 3,92 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 2H), 3,68-3,55 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,42-3,29 (м, 1H), 3,23 (т, J=7,0 Гц, 1H), 2,40 (дт, J=20,0, 7,6 Гц, 1H), 2,30 (тд, J=12,2, 7,0 Гц, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,76-1,50 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H)

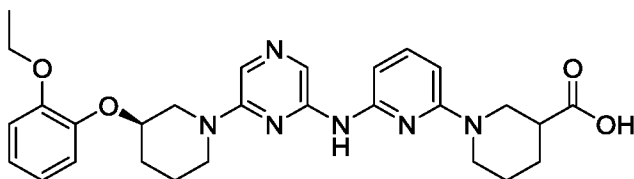
Приклад 53: 1-(6-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до Прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,068 г, 0,202 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 1-(6-амінопіридин-2-їл)-3-метилпіролідин-3-карбоксилат (0,050 г, 0,213 ммоль), отриманий у прикладі приготування 49. (Вихід 40%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 11,21-9,78 (1H), 8,62 (д, J=16,5 Гц, 1H), 7,75-7,62 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,93-6,83 (2H), 6,48-6,32 (м, 1H), 6,02-5,86 (м, 1H), 4,40-4,24 (м, 1H), 4,17 (дд, J=13,1, 3,1 Гц, 1H), 4,12-3,91 (м, 3H), 3,82 (тд, J=8,8, 4,1 Гц, 1H), 3,66-3,53 (м, 2H), 3,50 (с, 1H), 3,48 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,43-3,25 (м, 1H), 2,70-2,53 (м, 1H), 2,16 (дд, J=12,4, 5,6 Гц, 1H), 2,03-1,80 (м, 3H), 1,75-1,57 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 54: 1-(6-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбонова кислота



Етап 1: етил 1-(6-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбоксилат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,224 г, 0,670 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 1-(6-амінопіридин-2-їл)піперидин-3-карбоксилат (0,192 г, 0,770 ммоль), отриманий у прикладі приготування 65. (Вихід 38%).

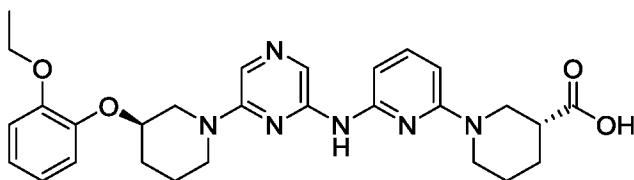
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,14 (д, J=23,8 Гц, 1H), 7,73-7,57 (1H), 7,42-7,32 (1H), 7,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,94-6,77 (м, 3H), 6,70 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,32 (д, J=10,4 Гц, 2H), 4,26-4,09 (м, 4H), 4,09-3,93 (м, 2H), 3,88 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=13,0, 8,1 Гц, 1H), 3,36-3,23 (м, 1H), 3,23-3,08 (м, 1H), 3,00 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,68-2,50 (1H), 2,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,09 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,99 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 2H), 1,70-1,48 (м, 2H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,34-1,12 (м, 3H)

Етап 2: 1-(6-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбонова кислота

Етил 1-(6-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбоксилат (0,140 г, 0,256 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в етанолі (1,280 мл) і THF (1,280 мл), потім додавали 6N водний розчин гідроксиду натрію (0,427 мл, 2,56 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після видалення розчинника за зниженого тиску, суміш розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Зазначений у заголовку продукт отримували шляхом очищення на колонці з силікагелем. (Вихід 52%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₈H₃₅N₆O₄: 519, виявлено 519

Приклад 55: (R)-1-(6-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбонова кислота



Етап 1: етил (R)-1-(6-((R)-3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбоксилат

Потрібний продукт отримували подібним чином до Прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин (0,370 г, 1,108 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил (R)-1-(6-амінопіридин-2-їл)піперидин-3-карбоксилат (0,290 г, 1,163 ммоль), отриманий у прикладі приготування 31. (Вихід 33%).

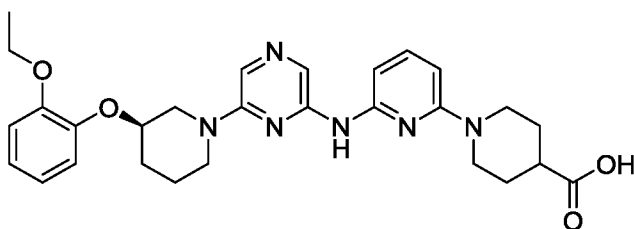
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,13 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,37 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,08-6,84 (м, 4H), 6,78-6,64 (м, 2H), 6,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,42-4,27 (м, 2H), 4,27-4,09 (м, 4H), 4,04 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,43 (дд, J=13,0, 8,1 Гц, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,24-3,09 (м, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,60 (с, 1H), 2,19 (с, 1H), 2,10 (д, J=27,2 Гц, 1H), 2,05-1,95 (1H), 1,95-1,85 (1H), 1,81 (д, J=13,4 Гц, 2H), 1,66 (с, 2H), 1,46-1,38 (3H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Етап 2: (R)-1-(6-((R)-3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбонова кислота

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно етапу 2 прикладу 54, використовуючи етил (R)-1-(6-((R)-3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-3-карбоксилат (0,200 г, 0,366 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 30%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₈H₃₅N₆O₄: 519, виявлено 519

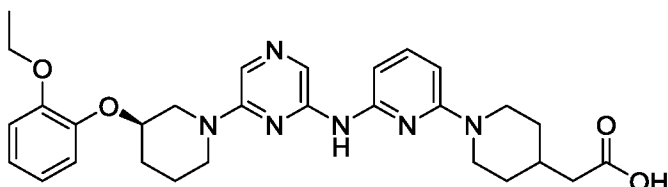
Приклад 56: (R)-1-(6-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-4-їл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин (0,306 г, 0,917 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 1-(6-амінопіридин-2-їл)піперидин-4-карбоксилат (0,240 г, 0,963 ммоль), отриманий у прикладі приготування 29. (Вихід 38%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,66 (с, 1H), 7,70-7,62 (1H), 7,39 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,05-6,87 (м, 4H), 6,73 (с, 1H), 6,25 (кв, J=4,1 Гц, 2H), 4,43-4,28 (м, 1H), 4,24 (дд, J=12,8, 4,3 Гц, 2H), 4,15 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,82 (д, J=18,3 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=12,8, 7,6 Гц, 1H), 3,46-3,30 (м, 1H), 3,04 (т, J=11,4 Гц, 2H), 2,60 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,16 (д, J=12,2 Гц, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,96-1,79 (м, 3H), 1,65 (с, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад 57: (R)-2-(1-(6-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піридин-2-їл)піперидин-4-їл)оцтова кислота

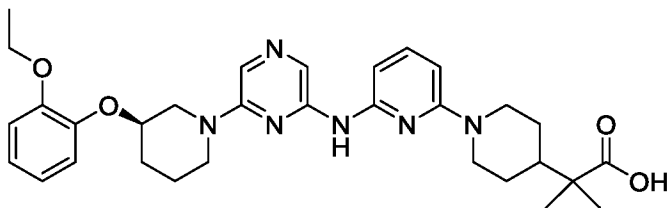


Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин (0,237 г, 0,710 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(1-(6-амінопіридин-2-їл)піперидин-4-їл)ацетат (0,17 г, 0,646 ммоль), отриманий у прикладі приготування 36. (Вихід на 2-ому етапі 11%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,25 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,33 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,05-6,90 (м, 2H), 6,90-6,78 (м, 2H), 6,58 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,24-6,16 (м, 1H), 5,28 (с, 1H),

4,39-4,25 (м, 1H), 4,24-4,10 (м, 3H), 4,07-3,91 (м, 2H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,53-3,36 (1H), 3,36-3,24 (м, 1H), 2,86 (т, J=11,7 Гц, 2H), 2,37-2,20 (м, 2H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 2,01-1,92 (1H), 1,92-1,77 (м, 3H), 1,73-1,53 (м, 1H), 1,44-1,29 (м, 5H)

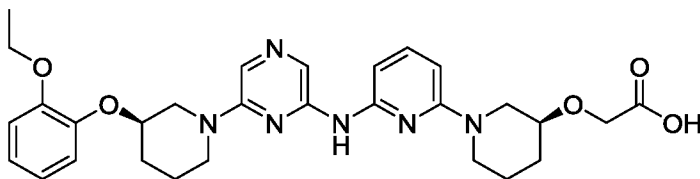
Приклад 58: (R)-2-(1-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,093 г, 0,278 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(1-(6-амінопіридин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-метилпропаноат (0,07 г, 0,252 ммоль), отриманий у прикладі приготування 34. (Вихід на 2-ому етапі 49%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,20 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (кв, J=8,1 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,90-6,79 (2H), 6,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=4,1 Гц, 3H), 4,22-4,13 (м, 1H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,82 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=13,0, 8,0 Гц, 1H), 3,36-3,23 (1H), 2,86-2,69 (м, 2H), 2,23-2,10 (м, 1H), 1,96 (дд, J=9,6, 3,7 Гц, 1H), 1,91-1,77 (м, 2H), 1,72 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,67-1,52 (м, 1H), 1,52-1,40 (м, 1H), 1,40-1,29 (м, 3H), 1,24 (кв, J=7,3 Гц, 1H), 1,15 (д, J=16,9 Гц, 6H)

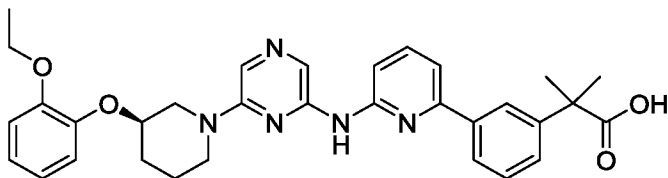
Приклад 59: 2-(((S)-1-(6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Потрібну сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 19, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,047 г, 0,139 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил (S)-2-((1-(6-амінопіридин-2-іл)піперидин-3-іл)окси)ацетат (0,045 г, 0,146 ммоль), отриманий у прикладі приготування 45. (Вихід 11,4%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,66 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,07-6,93 (2H), 6,89 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,34 (с, 1H), 6,25-6,15 (1H), 4,78-4,44 (1H), 4,31 (с, 2H), 4,19-4,06 (2H), 4,06-3,93 (2H), 3,77 (с, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,59-3,44 (м, 2H), 3,44-3,28 (1H), 3,15 (с, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,13 (с, 1H), 2,08 (д, J=13,1 Гц, 1H), 2,02-1,93 (1H), 1,93-1,80 (2H), 1,60 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Приклад 60: (R)-2-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота

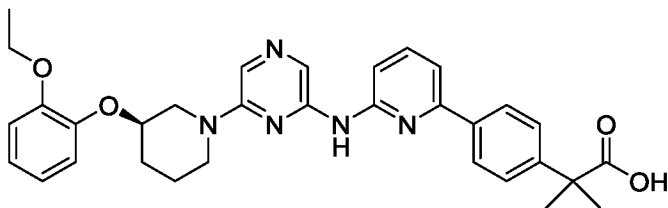


Потрібну сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (74,1 мг, 0,222 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (60,0 мг, 0,222 ммоль), отриманий у прикладі приготування 52. (Вихід на 2-ому етапі 66%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,84 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,36 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,05-6,92 (м, 3H), 6,88 (dq, J=9,7, 1,9 Гц,

2H), 4,33 (тд, J=7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=12,8, 3,2 Гц, 1H), 4,08-3,90 (2H), 3,82 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=12,8, 7,8 Гц, 1H), 3,46-3,28 (м, 1H), 2,00 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,74-1,53 (м, 7H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H)

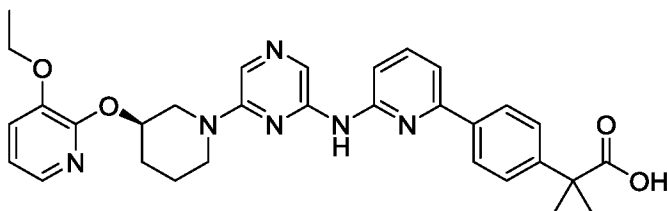
Приклад 61: (R)-2-(4-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (61,7 мг, 0,185 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (50,0 мг, 0,185 ммоль), отриманий у прикладі приготування 54. (Вихід на 2-ому етапі 16%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,86-7,71 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,08-6,74 (м, 4H), 4,43-4,26 (м, 1H), 4,20 (дд, J=13,3, 3,2 Гц, 1H), 4,11-3,93 (м, 2H), 3,85 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=13,0, 8,0 Гц, 1H), 3,43-3,26 (м, 1H), 2,28-2,09 (м, 1H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,38 (т, J=6,9 Гц, 3H)

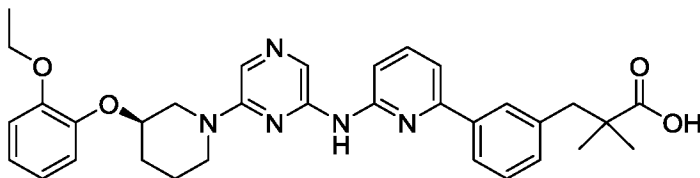
Приклад 62: (R)-2-(4-(6-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,272 г, 0,814 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,2 г, 0,740 ммоль), отриманий у прикладі приготування 54. (Вихід на 2-ому етапі 43%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,30-8,19 (м, 1H), 7,97 (тд, J=4,3, 2,3 Гц, 2H), 7,65-7,49 (м, 3H), 7,46 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 2H), 7,29 (ддд, J=19,4, 7,8, 2,5 Гц, 2H), 7,07-6,94 (м, 1H), 6,82-6,64 (м, 1H), 5,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,12-4,02 (м, 2H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,66-3,48 (1H), 2,20-2,00 (м, 2H), 1,96 (д, J=4,6 Гц, 1H), 1,70-1,60 (1H), 1,57 (д, J=2,3 Гц, 6H), 1,22-1,19 (м, 3H)

Приклад 63: (R)-3-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота

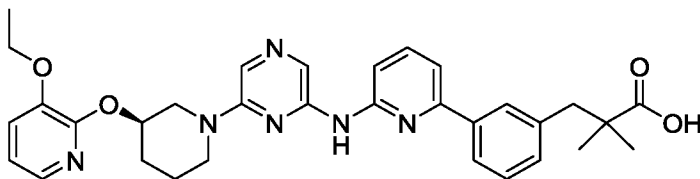


Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (81,0 мг, 0,242 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (79,0 мг, 0,242 ммоль), отриманий у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 77%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,57 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,08-6,82 (4H), 6,78 (с,

1H), 6,58 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,42-4,23 (м, 1H), 4,17-4,04 (м, 1H), 4,04-3,88 (м, 2H), 3,80 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 1H), 3,44-3,28 (м, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,21-2,08 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H), 1,94-1,80 (м, 1H), 1,72-1,50 (м, 1H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,25 (с, 6H)

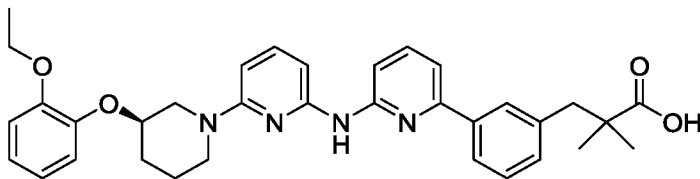
Приклад 64: (R)-3-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (205 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 39%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 9,54 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=7,6, 5,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,55 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,30-5,14 (1H), 4,05-3,80 (4H), 3,80-3,68 (1H), 3,68-3,54 (1H), 3,12-2,90 (2H), 2,28-2,12 (1H), 2,12-1,93 (2H), 1,78-1,63 (1H), 1,33-1,29 (3H), 1,29-1,27 (3H), 1,27-1,24 (3H)

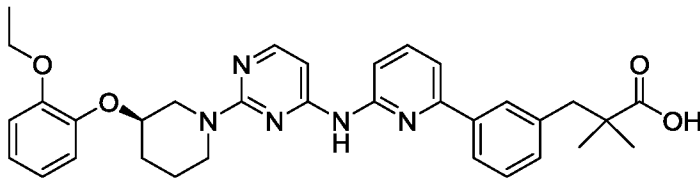
Приклад 65: (R)-3-(3-(6-((3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піридин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піридин (204 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 4, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 12%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,80 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,63-7,47 (м, 2H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,04-6,70 (м, 5H), 6,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,41-4,22 (м, 1H), 4,12 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,04-3,87 (м, 2H), 3,76 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,47-3,32 (м, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,94 (тд, J=6,6, 3,2 Гц, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H), 1,71-1,53 (м, 1H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,21 (с, 6H)

Приклад 66: (R)-3-(3-(6-((2-(3-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин-4-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота

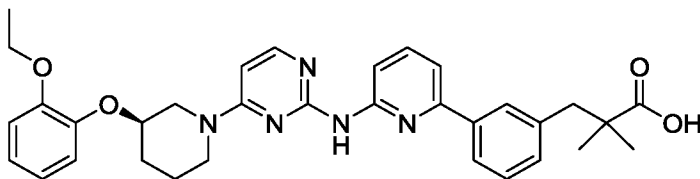


Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-4-хлор-2-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин (205 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 5, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 49%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,28 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 6,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,51 (д, J=12,8 Гц, 1H),

4,39-4,24 (м, 1H), 4,19 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 4,08-3,86 (м, 2H), 3,48 (д, J=21,4 Гц, 1H), 3,37 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,96 (с, 2H), 2,20 (дд, J=15,4, 4,1 Гц, 1H), 1,94 (дт, J=9,2, 3,8 Гц, 1H), 1,88 (дд, J=9,9, 3,5 Гц, 1H), 1,70-1,56 (м, 1H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,24 (с, 6H)

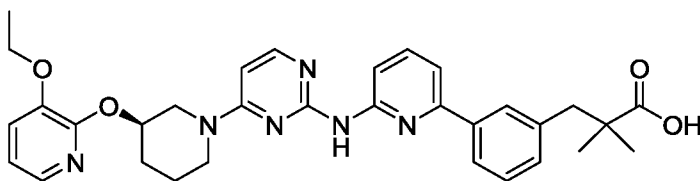
Приклад 67: (R)-3-(3-(6-((4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин (205 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 6, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 46%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,23 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (т, J=7,1 Гц, 2H), 7,48 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,96-6,76 (м, 3H), 6,45 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,28-4,01 (м, 2H), 4,01-3,73 (м, 3H), 3,59 (д, J=9,1 Гц, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,15-1,98 (м, 3H), 1,76-1,58 (м, 1H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,21 (с, 6H)

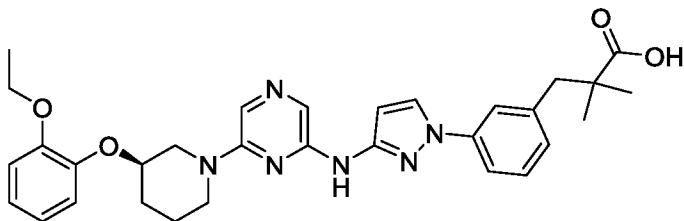
Приклад 68: (R)-3-(3-(6-((4-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-4-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піримідин (205 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 7, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, 0,613 ммоль), отриманий у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 29%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,40 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, J=20,1 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,28 (т, J=2,7 Гц, 1H), 4,09-3,82 (м, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,02 (д, J=13,3 Гц, 2H), 2,16-1,94 (м, 3H), 1,69 (с, 1H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,26 (д, J=1,4 Гц, 6H)

Приклад 69: (R)-3-(3-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



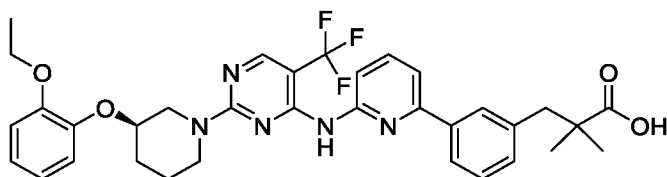
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(3-аміно-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (0,094 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 67. (Вихід 40%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ 8,53 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,06 (т, J=2,5 Гц, 1H), 7,00-6,88 (м, 2H), 6,88-6,72 (м, 2H), 6,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,25 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,98 (квд, J=6,9, 1,5 Гц, 2H), 3,79 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 3,42-3,17

(м, 2H), 2,99 (с, 2H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,99-1,77 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,26(с, 6H)

Приклад 70: (R)-3-(3-(6-((2-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота

5



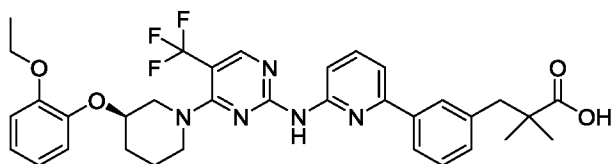
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-4-хлор-2-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин (79 мг, 0,20 ммоль) прикладу приготування 9, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (64 мг, 0,20 ммоль), синтезований у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 65%).

10

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,25 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (с, 0H), 7,44 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,38-7,28 (1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06-6,43 (м, 5H), 4,46 (с, 1H), 4,07 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,98-3,56 (м, 4H), 2,94 (с, 2H), 2,13-1,88 (м, 4H), 1,59 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,18 (с, 6H)

15

Приклад 71: (R)-3-(3-(6-((4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



20

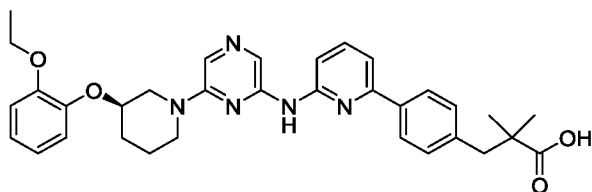
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин (135 мг, 0,38 ммоль), синтезований у прикладі приготування 10, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (110 мг, 0,238 ммоль), синтезований у прикладі приготування 113. (Вихід на 2-ому етапі 18%).

25

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 9,34 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,85-8,74 (м, 1H), 8,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,91 (кв, J=1,4 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 7,19-7,06 (м, 4H), 7,01 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,99 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 1,18-1,01 (м, 9H)

30

Приклад 72: (R)-3-(4-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



35

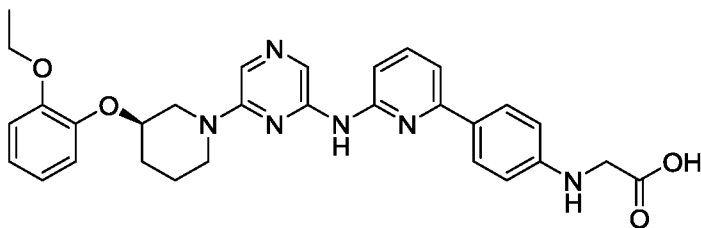
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (146 мг, 0,438 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (143 мг, 0,438 ммоль), отриманий у прикладі приготування 77. (Вихід на 2-ому етапі 71%).

40

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,16 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,55 (кв, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,08-6,76 (м, 4H), 4,32 (тд, J=7,9, 4,0 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=13,5, 3,4 Гц, 1H), 4,07-3,91 (м, 2H), 3,83 (тд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=13,0, 8,0 Гц, 1H), 3,42-3,25 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 1H), 1,76-1,53 (м, 1H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 6H)

45

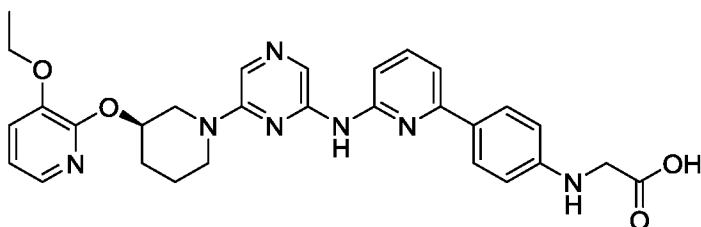
Приклад 73: (R)-4-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)гліцин



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин (70 мг, 0,21 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і етил (4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)гліцинат (57 мг, 0,21 ммоль), синтезований у прикладі приготування 100. (Вихід на 2-ому етапі 25%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,20 (с, 1H), 7,90-7,75 (2H), 7,49 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,88 (д, J=4,1 Гц, 3H), 6,81 (дт, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,40 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,14-3,81 (м, 4H), 3,71 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,67-3,55 (м, 2H), 2,22-1,90 (м, 3H), 1,70-1,50 (м, 1H), 1,34-1,22 (м, 3H)

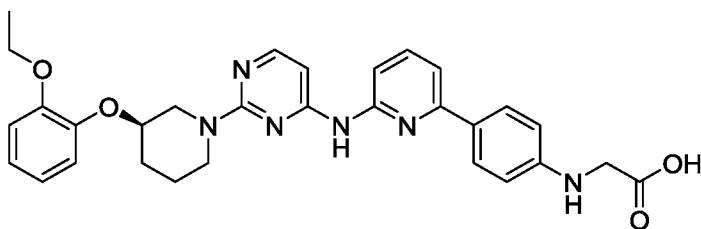
Приклад 74: (R)-4-(6-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)гліцин



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (58 мг, 0,17 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і етил (4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)гліцинат (47 мг, 0,17 ммоль), синтезований у прикладі приготування 100. (Вихід на 2-ому етапі 21%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,19 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,58 (кв, J=2,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (кв, J=7,9 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,18 (кв, J=2,9 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=13,7, 5,5 Гц, 1H), 3,93-3,76 (м, 5H), 3,73 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,69-3,51 (м, 1H), 2,19-1,95 (м, 4H), 1,63 (дд, J=9,5, 6,5 Гц, 1H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H)

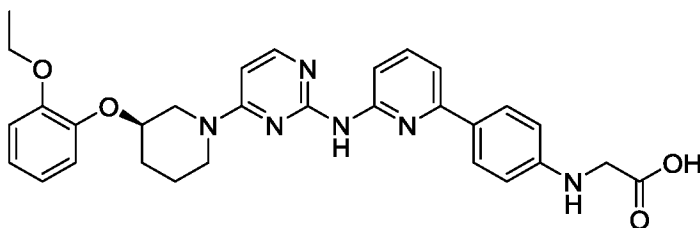
Приклад 75: (R)-4-(6-((2-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піримідин-4-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)гліцин



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-4-хлор-2-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піримідин (58 мг, 0,17 ммоль), синтезований у прикладі приготування 5, та етил (4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)гліцинат (47 мг, 0,17 ммоль), синтезований у прикладі приготування 100. (Вихід на 2-ому етапі 18%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,98-7,85 (м, 2H), 7,81 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,53 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,92-6,80 (м, 3H), 6,80-6,68 (м, 2H), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,41 (кв, J=3,2 Гц, 1H), 4,06-3,98 (1H), 3,97-3,84 (4H), 3,83 (с, 2H), 3,79 (д, J=13,7 Гц, 2H), 2,12-1,84 (м, 4H), 1,67-1,51 (м, 1H), 1,26 (т, J=6,9 Гц, 3H)

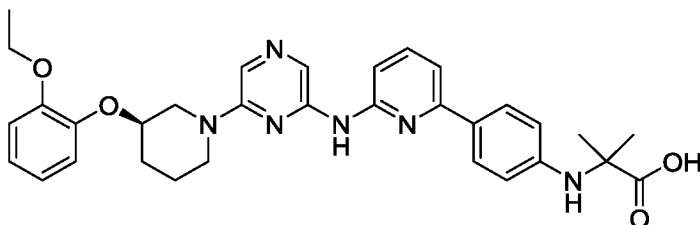
Приклад 76: (R)-4-(6-((4-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)гліцин



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин (58 мг, 0,17 ммоль), синтезований у прикладі приготування 6, і етил (4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)гліцинат (47 мг, 0,17 ммоль), синтезований у прикладі приготування 100. (Вихід на 2-ому етапі 11%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,89 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 3H), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92-6,73 (м, 3H), 6,74-6,56 (2H), 6,39 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,30-3,98 (м, 1H), 3,97-3,81 (м, 2H), 3,79 (с, 1H), 3,67 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,50 (дд, J=11,4, 6,9 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,59 (кв, J=7,5 Гц, 1H), 1,29-1,18 (м, 3H)

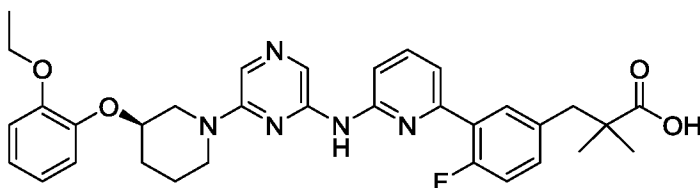
Приклад 77: (R)-2-((4-(6-((3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)аміно)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і етил 2-((4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат (146 мг, 0,49 ммоль), синтезований у прикладі приготування 98. (Вихід на 2-ому етапі 74%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,29 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,52-7,39 (2H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=4,1 Гц, 2H), 6,84-6,72 (м, 1H), 6,59 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,38 (т, J=3,2 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,02-3,79 (м, 3H), 3,68 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,05 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,88 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,60 (с, 1H), 1,52 (д, J=4,1 Гц, 7H), 1,34-1,23 (м, 3H), 1,19-1,15 (м, 3H)

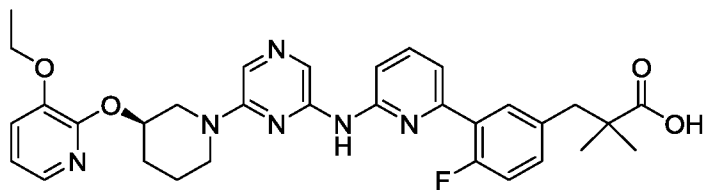
Приклад 78: (R)-3-(3-(6-((3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (73 мг, 0,22 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (69 мг, 0,20 ммоль), синтезований у прикладі приготування 89. (Вихід на 2-ому етапі 81%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,48 (с, 1H), 7,84 (дд, J=7,5, 2,5 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,38-7,24 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,06 (дд, J=11,2, 8,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,86-6,74 (м, 1H), 4,48-4,33 (м, 1H), 4,00-3,78 (м, 3H), 3,72 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,64 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,14-1,99 (м, 2H), 1,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 1,61 (д, J=5,9 Гц, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 4H), 1,18 (с, 6H)

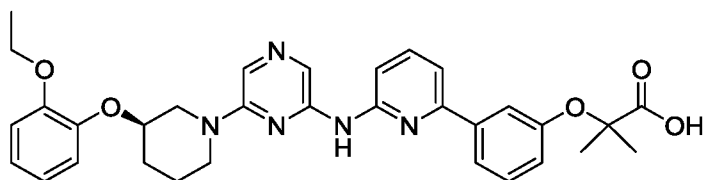
Приклад 79: (R)-3-(3-(6-((3-(2-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропанова кислота



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (73 мг, 0,22 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (69 мг, 0,20 ммоль), синтезований у прикладі приготування 89. (Вихід на 2-ому етапі 98%).

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,35 (с, 1H), 7,83-7,68 (2H), 7,65 (с, 1H), 7,59-7,44 (1H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=11,2, 8,5 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,78-6,62 (1H), 5,15 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,97-3,85 (м, 1H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,69 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,15-1,99 (м, 3H), 1,62 (д, J=6,4 Гц, 1H), 1,25-1,15 (м, 9H)

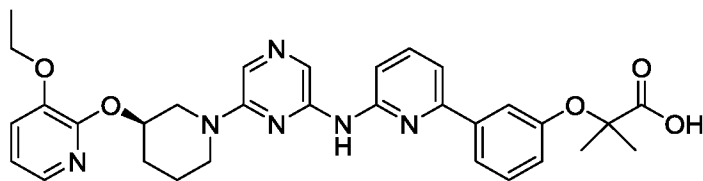
15 Приклад 80: (R)-2-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



20 Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (111 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 88. (Вихід на 2-ому етапі 61%).

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,42 (с, 1H), 7,99 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J=8,5 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44-7,28 (м, 2H), 7,09-6,93 (м, 3H), 6,89 (квд, J=7,5, 1,6 Гц, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,42-4,24 (м, 1H), 4,07 (дд, J=13,3, 3,7 Гц, 1H), 4,04-3,88 (м, 2H), 3,87-3,70 (м, 1H), 3,58 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 1H), 3,48-3,30 (м, 1H), 2,25-2,08 (1H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,72-1,48 (м, 7H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H)

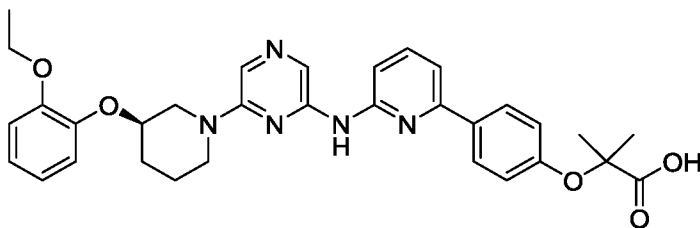
30 Приклад 81: (R)-2-(3-(6-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



35 Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (111 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і етил 2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 88. (Вихід на 2-ому етапі 76%).

40 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,36 (с, 1H), 7,99 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 2H), 7,03 (дд, J=7,8, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,57 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,23 (кв, J=3,5 Гц, 1H), 3,91 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,72 (кв, J=3,7 Гц, 1H), 3,59 (т, J=3,9 Гц, 1H), 2,16 (т, J=4,3 Гц, 1H), 2,10-1,94 (м, 2H), 1,73-1,55 (м, 7H), 1,27 (т, J=6,9 Гц, 3H)

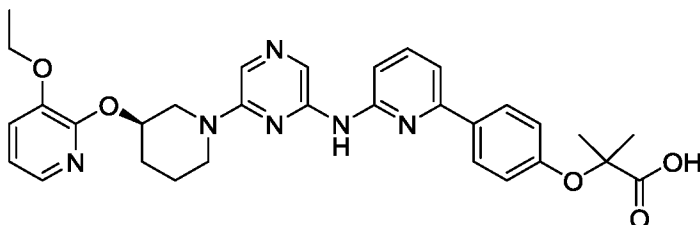
45 Приклад 82: (R)-2-(4-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (111 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(4-(6-амінопіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 97. (Вихід на 2-ому етапі 69%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,07 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,67 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,62-7,48 (1H), 7,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,09-7,01 (2H), 7,01-6,96 (1H), 6,93 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,89-6,74 (м, 2H), 4,42-4,24 (м, 1H), 4,14 (дд, J=12,8, 3,2 Гц, 1H), 4,07-3,89 (м, 2H), 3,89-3,69 (м, 1H), 3,52 (дд, J=12,8, 7,8 Гц, 1H), 3,44-3,27 (м, 1H), 2,26-2,09 (м, 1H), 2,09-1,96 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,64 (т, J=16,0 Гц, 7H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H)

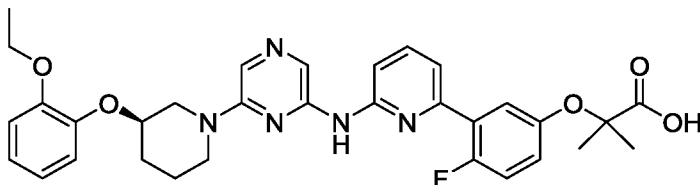
Приклад 83: (R)-2-(4-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (111 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і етил 2-(4-(6-амінопіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,333 ммоль), отриманий у прикладі приготування 97. (Вихід на 2-ому етапі 71%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,05 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,46 (м, 3H), 7,12 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,95 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,26 (т, J=3,2 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=13,5, 3,0 Гц, 1H), 3,94-3,81 (м, 3H), 3,75 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,65-3,46 (м, 1H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,11-1,89 (2H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,65 (д, J=1,8 Гц, 6H), 1,38-1,19 (м, 3H)

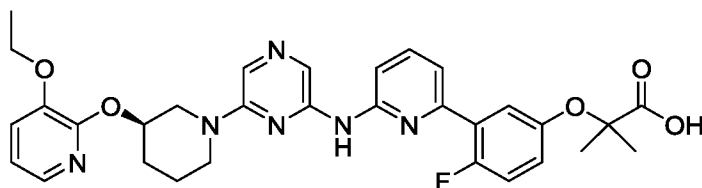
Приклад 84: (R)-2-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)-4-фторфенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (115 мг, 0,35 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і етил 2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфенокси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,31 ммоль), синтезований у прикладі приготування 92. (Вихід на 2-ому етапі 45%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,30 (с, 1H), 7,67-7,47 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,0, 9,1 Гц, 1H), 7,02-6,92 (м, 2H), 6,87 (д, J=4,1 Гц, 2H), 6,81 (кв, J=4,0 Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,01-3,82 (м, 3H), 3,76 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,72-3,56 (м, 2H), 2,14-2,00 (2H), 1,91 (д, J=8,7 Гц, 1H), 1,70-1,58 (м, 1H), 1,56 (с, 6H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Приклад 85: (R)-2-(3-(6-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)-4-фторфенокси)-2-метилпропанова кислота



5

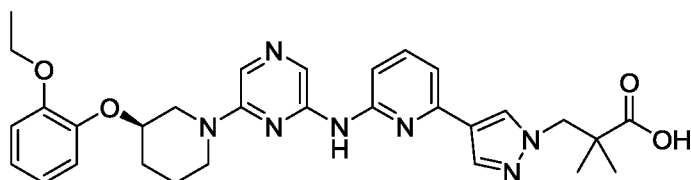
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (116 мг, 0,35 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і етил 2-(3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-фторфенокси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,31 ммоль), синтезований у прикладі приготування 92. (Вихід на 2-ому етапі 42%).

10

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,26 (с, 1H), 7,66-7,47 (м, 4H), 7,30 (дд, J=8,2, 2,7 Гц, 2H), 7,17-6,99 (м, 2H), 6,95 (дт, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,19 (кв, J=2,9 Гц, 1H), 4,17-3,98 (м, 2H), 3,93-3,70 (м, 4H), 3,67-3,51 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,96 (с, 1H), 1,64 (т, J=3,0 Гц, 1H), 1,56 (с, 6H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H)

15

Приклад 86: (R)-3-(4-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропанова кислота



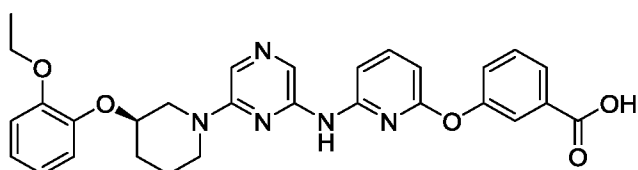
20

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,050 г, 0,15 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(4-(6-амінопіридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаноат (0,041 г, 0,15 ммоль), отриманий у прикладі приготування 116. (Вихід 14%).

25

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄): δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,63-7,50 (м, 2H), 7,21-7,07 (м, 2H), 6,99-6,86 (м, 1H), 6,86-6,70 (м, 3H), 4,41 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,94-3,68 (м, 5H), 3,64-3,54 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,68-1,53 (м, 1H), 1,28-1,18 (м, 9H)

Приклад 87: (R)-3-((6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)бензойна кислота



30

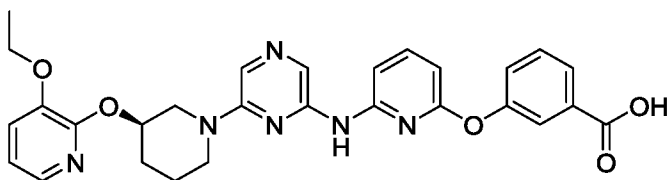
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,098 г, 0,293 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-((6-амінопіридин-2-іл)окси)бензоат (0,065 г, 0,266 ммоль), отриманий у прикладі приготування 107. (Вихід на 2-ому етапі 50%).

35

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,84 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,93-6,84 (м, 2H), 6,80 (дкв, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,40 (тд, J=6,6, 3,5 Гц, 1H), 3,98-3,76 (м, 3H), 3,71 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 1H), 1,67-1,50 (м, 1H), 1,23 (т, J=6,9 Гц, 3H)

40

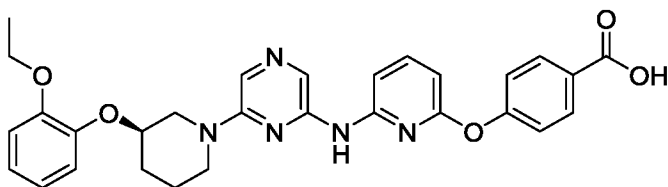
Приклад 88: (R)-3-((6-((6-(3-(3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)бензойна кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,098 г, 0,293 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 3-((6-амінопіридин-2-іл)окси)бензоат (0,065 г, 0,266 ммоль), отриманий у прикладі приготування 107. (Вихід на 2-ому етапі 21%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,84 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,59-7,45 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,17 (кв, J=2,7 Гц, 1H), 4,15-4,01 (1H), 3,87-3,62 (4H), 3,61-3,47 (м, 1H), 2,12-1,91 (м, 3H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H)

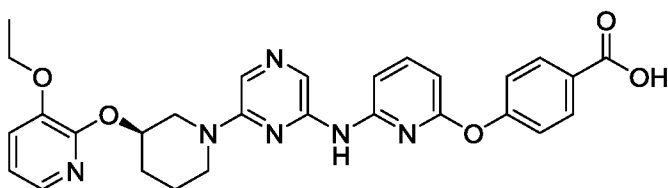
Приклад 89: (R)-4-((6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)бензойна кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)бензоат (0,1 г, 0,409 ммоль), отриманий у прикладі приготування 104. (Вихід на 2-ому етапі 70%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,32-8,20 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,04-6,78 (м, 5H), 6,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,60-6,47 (м, 1H), 4,37-4,22 (м, 1H), 4,05 (дд, J=13,3, 3,2 Гц, 1H), 4,01-3,83 (м, 2H), 3,72 (тд, J=9,3, 4,1 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 1H), 2,01-1,81 (м, 2H), 1,57 (qd, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 1,37-1,28 (м, 3H)

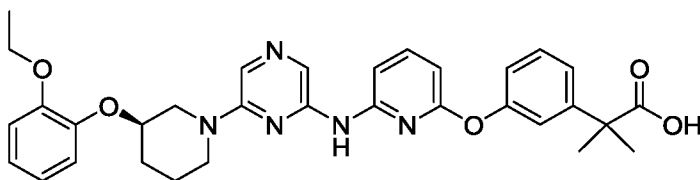
Приклад 90: (R)-4-((6-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)бензойна кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,151 г, 0,450 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)бензоат (0,1 г, 0,409 ммоль), отриманий у прикладі приготування 104. (Вихід на 2-ому етапі 71%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,19 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,92 (д, J=17,8 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,58 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,26 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,83-6,68 (м, 2H), 6,55 (т, J=8,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 3,96-3,82 (м, 3H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,72-3,52 (м, 2H), 2,10 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 2,01 (кв, J=5,3 Гц, 2H), 1,65 (с, 1H), 1,26-1,20 (3H)

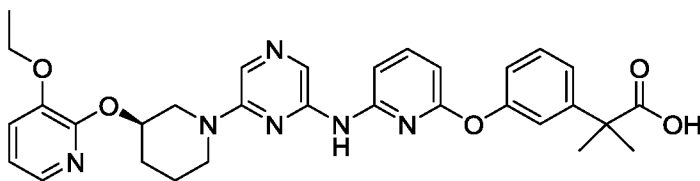
Приклад 91: (R)-2-(3-((6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (117 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(3-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 109. (Вихід на 2-ому етапі 47%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,72 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,62-7,50 (1H), 7,47 (с, 1H), 7,44-7,31 (1H), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,22-7,16 (1H), 7,14 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,07-6,96 (м, 2H), 6,96-6,87 (2H), 6,87-6,75 (м, 1H), 6,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,41 (тд, J=6,7, 3,4 Гц, 1H), 4,02-3,80 (м, 3H), 3,71 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,63 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,18-1,99 (м, 2H), 1,91 (qd, J=7,9, 3,9 Гц, 1H), 1,71-1,56 (м, 1H), 1,54 (с, 6H), 1,27 (т, J=6,9 Гц, 3H)

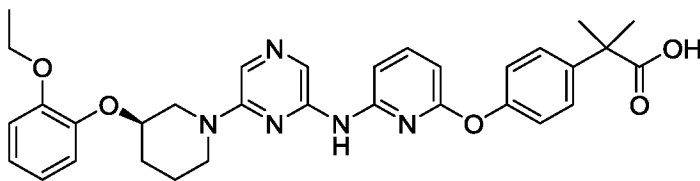
Приклад 92: (R)-2-(3-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (117 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(3-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 109. (Вихід на 2-ому етапі 56%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,68 (с, 1H), 7,61 (кв, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43-7,31 (м, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 7,06 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,03-6,92 (м, 1H), 6,77 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,20 (кв, J=2,9 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=13,7, 5,9 Гц, 1H), 3,96-3,69 (м, 4H), 3,69-3,53 (м, 1H), 2,22-1,89 (3H), 1,77-1,58 (м, 1H), 1,55 (с, 6H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H)

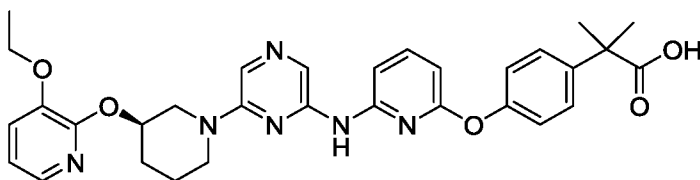
Приклад 93: (R)-2-(4-((6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (117 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 106. (Вихід на 2-ому етапі 58%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 3H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (дт, J=9,5, 2,5 Гц, 2H), 6,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,94-6,87 (м, 2H), 6,87-6,74 (м, 1H), 6,40 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,51-4,33 (м, 1H), 4,05-3,81 (м, 3H), 3,73 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,68-3,54 (2H), 2,22-1,98 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,73-1,53 (7H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H)

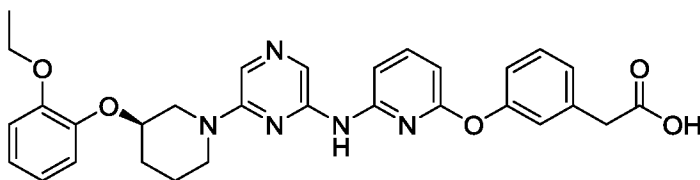
Приклад 94: (R)-2-(4-((6-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (117 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(4-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,349 ммоль), отриманий у прикладі приготування 106. (Вихід на 2-ому етапі 71%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,68-7,55 (м, 2H), 7,55-7,35 (м, 4H), 7,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,13-6,98 (м, 3H), 6,76 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,29-5,12 (м, 1H), 4,04 (дд, J=13,7, 5,9 Гц, 1H), 3,96-3,67 (м, 4H), 3,67-3,50 (м, 1H), 2,20-1,89 (м, 3H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,57 (д, J=7,8 Гц, 6H), 1,20 (т, J=6,9 Гц, 3H)

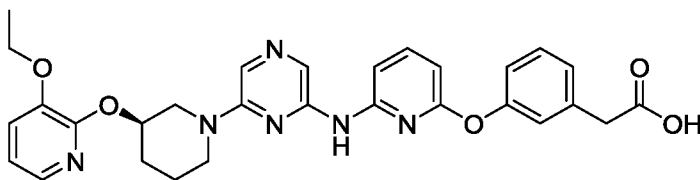
Приклад 95: (R)-2-(3-((6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (90,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(3-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат (70,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 108. (Вихід на 2-ому етапі 27%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,04 (с, 1H), 7,66-7,46 (м, 2H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,08-6,90 (м, 4H), 6,90-6,76 (м, 2H), 6,69-6,45 (м, 2H), 4,30 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,06-3,84 (м, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,42 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,08 (д, J=6,4 Гц, 1H), 2,04-1,81 (м, 2H), 1,58 (квд, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H)

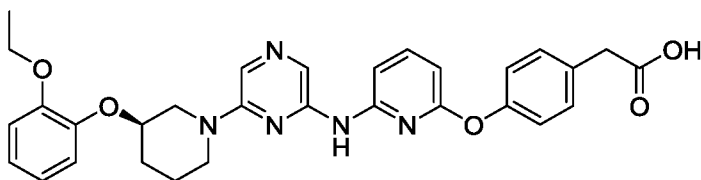
Приклад 96: (R)-2-(3-((6-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (91,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(3-((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат (70,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 108. (Вихід на 2-ому етапі 13%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 7,69 (с, 1H), 7,61 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40-7,28 (1H), 7,23-6,94 (м, 5H), 6,77 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,28-5,11 (м, 1H), 4,04 (дд, J=13,7, 5,9 Гц, 1H), 3,93-3,68 (м, 4H), 3,64 (с, 2H), 3,63-3,50 (м, 1H), 2,14-1,91 (м, 3H), 1,73-1,54 (м, 1H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H)

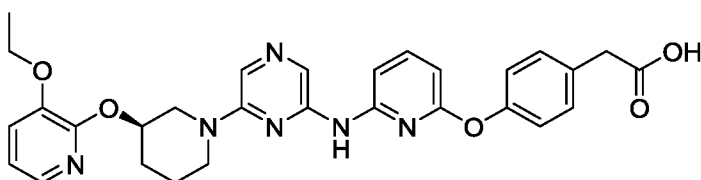
Приклад 97: (R)-2-(4-((6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (90,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат (70,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 105. (Вихід на 2-ому етапі 17%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57 (с, 1H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,10 (дт, J=9,3, 2,3 Гц, 2H), 7,08-6,98 (м, 1H), 6,94 (тд, J=8,5, 1,5 Гц, 2H), 6,90-6,81 (м, 2H), 6,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,30 (тд, J=7,5, 3,7 Гц, 1H), 4,07-3,88 (м, 3H), 3,76 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,69 (дд, J=8,5, 4,8 Гц, 1H), 3,59-3,45 (м, 1H), 3,44-3,26 (м, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 1H), 1,58 (тт, J=13,0, 4,4 Гц, 1H), 1,34 (т, J=6,9 Гц, 3H)

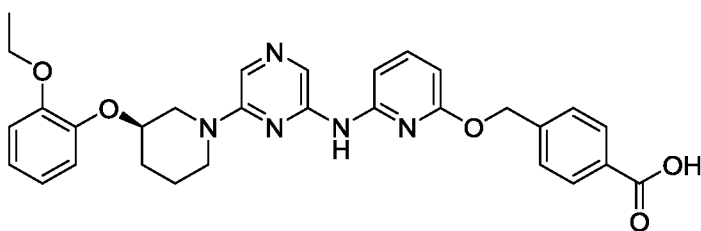
Приклад 98: (R)-2-(4-(((6-(3-(2-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (91,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(4-(((6-амінопіридин-2-іл)окси)феніл)ацетат (70,0 мг, 0,271 ммоль), отриманий у прикладі приготування 105. (Вихід на 2-ому етапі 25%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,70 (тд, J=3,0, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 3H), 7,09 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 2H), 6,94 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,78 (ддд, J=7,7, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=7,8, 2,3 Гц, 1H), 5,25-5,19 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,86-3,75 (м, 4H), 3,75-3,61 (м, 1H), 3,59-3,36 (1H), 2,23-2,06 (м, 1H), 2,06-1,87 (м, 2H), 1,75-1,55 (м, 1H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H)

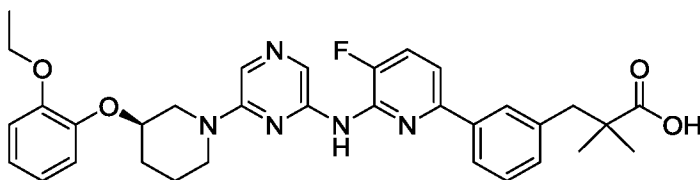
Приклад 99: (R)-4-(((6-(((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)окси)метил)бензойна кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,095 г, 0,285 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 4-(((6-амінопіридин-2-іл)окси)метил)бензоат (0,067 г, 0,259 ммоль), отриманий у прикладі приготування 110. (Вихід на 2-ому етапі 21%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,03 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,54 (дд, J=17,8, 8,2 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,90-6,83 (м, 2H), 6,83-6,76 (м, 1H), 6,40-6,31 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,48-4,29 (м, 1H), 3,96-3,75 (м, 3H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,60 (дд, J=19,4, 4,8 Гц, 2H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,66-1,52 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H)

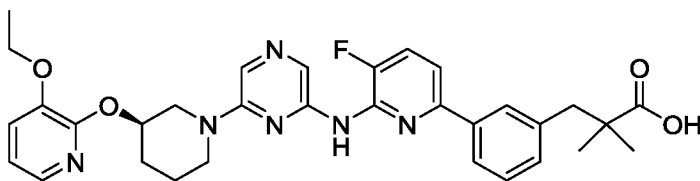
Приклад 100: (R)-3-(3-(6-(((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін (44 мг, 0,14 ммоль), синтезований у прикладі приготування 2, і трет-бутил 3-(3-(6-хлор-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (51 мг, 0,14 ммоль), синтезований на етапі 1 прикладу приготування 85. (Вихід на 2-ому етапі 12%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (дд, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (кв, J=3,2 Гц, 1H), 6,91-6,74 (м, 3H), 4,49 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,15-4,01 (м, 1H), 3,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,85 (тдд, J=16,8, 6,9, 2,7 Гц, 2H), 3,75 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,61-3,47 (м, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,13-1,90 (м, 3H), 1,60 (д, J=5,9 Гц, 1H), 1,23 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,20-1,09 (6H)

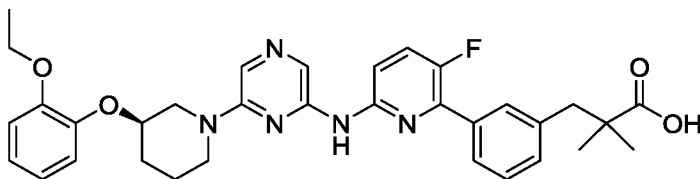
Приклад 101: (R)-3-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (45 мг, 0,13 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (46 мг, 0,13 ммоль), синтезований у прикладі приготування 85. (Вихід на 2-ому етапі 24%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,99 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,71-7,58 (м, 2H), 7,48 (дд, J=10,5, 8,2 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,16 (кв, J=2,6 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=14,0, 5,3 Гц, 1H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 2H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,63-3,47 (м, 1H), 2,94 (дд, J=15,6, 13,3 Гц, 2H), 2,16-1,89 (м, 4H), 1,70-1,53 (м, 1H), 1,19 (д, J=5,9 Гц, 6H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H)

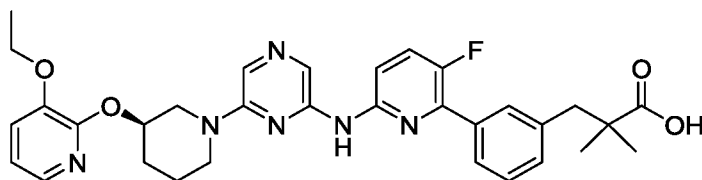
Приклад 102: (R)-3-(3-(6-((3-((3-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін (43 мг, 0,14 ммоль), синтезований у прикладі приготування 2, і трет-бутил 3-(3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (50 мг, 0,14 ммоль), синтезований на етапі 1 прикладу приготування 87. (Вихід на 2-ому етапі 55%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,40 (с, 1H), 7,78 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,49 (дд, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,33-7,17 (м, 2H), 6,95 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,90-6,73 (м, 3H), 4,51 (т, J=2,7 Гц, 1H), 4,04-3,93 (м, 2H), 3,93-3,80 (2H), 3,76 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,49 (тд, J=8,9, 4,1 Гц, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,13-1,99 (м, 3H), 1,70-1,53 (м, 1H), 1,23 (т, J=6,9 Гц, 4H), 1,19 (с, 6H)

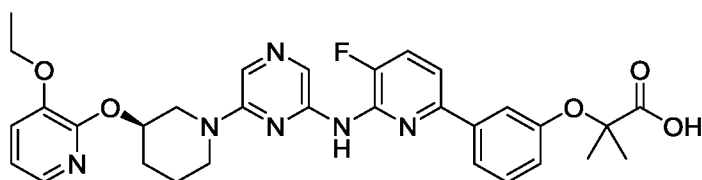
Приклад 103: (R)-3-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (113 мг, 0,34 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанат (68 мг, 0,23 ммоль), синтезований у прикладі приготування 87. (Вихід на 2-ому етапі 54%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,24 (с, 1H), 7,90-7,73 (м, 2H), 7,59 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46-7,26 (м, 3H), 7,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,28-5,12 (м, 1H), 4,16-3,98 (м, 2H), 3,95-3,69 (м, 4H), 3,69-3,51 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,18-2,00 (м, 2H), 1,96 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,72-1,55 (м, 1H), 1,25-1,16 (м, 9H)

Приклад 104: (R)-2-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Етап 1: (R)-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін

Потрібний продукт одержували подібним чином, як у прикладі приготування 19 (етап 3, етап 4), використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (5 г, 14,93 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3. (Вихід на 2-ому етапі 90%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,72 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,02 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,27-5,19 (м, 1H), 4,03-3,77 (м, 4H), 3,77-3,66 (1H), 3,66-3,52 (1H), 2,20-1,89 (м, 4H), 1,74-1,56 (м, 1H), 1,39-1,27 (м, 3H)

Етап 2: (R)-N-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін

(R)-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін (2,91 г, 9,23 ммоль), синтезований на етапі 1, і 2,6-дихлор-3-фторпіридин (1,84 г, 11,07 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (507 мг, 0,55 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантин (481 мг, 0,83 ммоль) та цезію карбонат (7,52 г, 23,07 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані і перемішували під зворотним холодильником протягом 4 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом, промивали водним розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, а потім видаляли під зниженим тиском. Бажаний продукт отримували очищенням на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат). (Вихід 39%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,84 (с, 1H), 7,90-7,78 (1H), 7,73 (кв, J=2,3 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 1H), 6,95 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,84-6,71 (м, 2H), 5,28-5,12 (м, 1H), 4,04-3,81 (м, 4H), 3,77 (квд, J=6,8, 3,4 Гц, 1H), 3,63-3,44 (м, 1H), 2,16 (тд, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,67 (тд, J=8,3, 4,1 Гц, 1H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H)

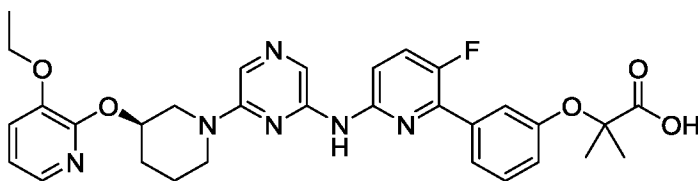
Етап 3: (R)-2-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота

(R)-N-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін (157 мг, 0,35 ммоль), синтезований на етапі 2, і етил 2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)фенокси)пропанат (142 мг, 0,423 ммоль), синтезований на етапі 2 прикладу приготування 88, розчиняли в 1,4-діоксані і додавали триосновний фосфат калію (225 мг, 1,059 ммоль). Після видалення розчиненого кисню з реакційної суміші, її наповнили азотом і перекрили доступ зовнішнього повітря. Додавали паладій ацетат (4,75 мг, 0,021 ммоль), з подальшим підключенням дефлегматора і нагріванням протягом 14 годин при 140°C. Після завершення реакції, суміш фільтрували через фільтр із целіту і упарювали при зниженому тиску, потім суміш очищали колонковою хроматографією (гексан:етилацетат), для того щоб синтезувати бажаний продукт. (Вихід 12%).

Отриману ефірну сполуку (27 мг, 0,04 ммоль) розчиняли в суміші THF:метанол:вода=1:1:1, і додавали гідроксид літію (10 мг, 0,44 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш розводили водою, нейтралізували 1 N розчином соляної кислоти, екстрагували етилацетатом, органічний розчинник висушували над сульфатом магнію, і видаляли органічний розчинник під зниженим тиском. Сполуку, зазначену в заголовку, отримували очищенням на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол). (Вихід 36%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,85 (с, 1H), 7,72-7,54 (м, 4H), 7,48 (дд, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,38-7,23 (м, 2H), 7,04-6,94 (1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,78 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,16 (т, J=2,5 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=13,7, 5,5 Гц, 1H), 3,92-3,63 (м, 4H), 3,57 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,15-2,00 (м, 2H), 1,97 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,62 (с, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,16 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 105: (R)-2-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-3-фторпіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Етап 1: (R)-N-(6-хлор-5-фторпіридин-2-іл)-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до етапу 2 прикладу 104, використовуючи (R)-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін (2,91 г, 9,23 ммоль), синтезований на етапі 1 прикладу 104, і 2,6-дихлор-3-фторпіридин (1,84 г, 11,07 ммоль). (Вихід 8%).

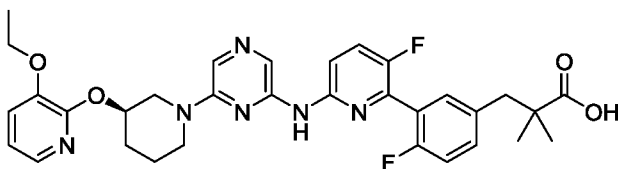
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,69 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,66-7,61 (1H), 7,59 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,08 (д, J=21,5 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,33-5,15 (1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 4,01-3,83 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H), 3,61-3,41 (м, 1H), 2,16 (тд, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,11-1,95 (м, 4H), 1,81-1,59 (м, 1H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Етап 2: (R)-2-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-3-фторпіридин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота

Зазначену в заголовку сполуку синтезували подібним чином до етапу 3 прикладу 104, використовуючи (R)-N-(6-хлор-5-фторпіридин-2-іл)-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-амін (170 мг, 0,38 ммоль), синтезований на етапі 1, та етил 2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропаноат (153 мг, 0,46 ммоль), синтезований на етапі 2 прикладу приготування 88. (Вихід на 2-ому етапі 4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,08 (с, 1H), 7,68-7,45 (м, 5H), 7,44-7,25 (м, 3H), 7,03 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,78-6,63 (1H), 5,20 (с, 1H), 4,08 (т, J=7,1 Гц, 1H), 3,91-3,68 (м, 4H), 3,68-3,49 (1H), 2,17-2,02 (3H), 1,97 (д, J=8,7 Гц, 2H), 1,67-1,61 (1H), 1,58 (д, J=8,7 Гц, 6H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Приклад 106: (R)-3-(3-(6-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-3-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропанова кислота



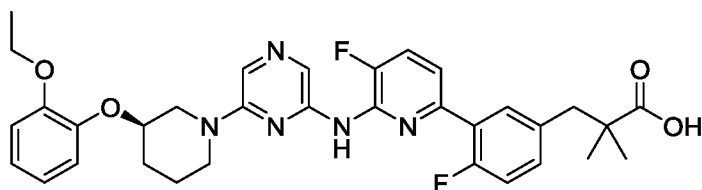
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (46 мг, 0,14 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (45 мг, 0,12 ммоль), синтезований у прикладі приготування 114. (Вихід на 2-ому етапі 57%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,96 (с, 1H), 7,80 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (дд, J=10,7, 8,5 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 1H), 7,27-7,12 (м, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 8,2 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,15 (кв, J=2,7 Гц, 1H),

4,25-4,12 (1H), 3,92-3,62 (4H), 3,62-3,46 (м, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,15-1,89 (м, 4H), 1,69-1,52 (1H), 1,20-1,17 (м, 6H), 1,15 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 107: (R)-3-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропанова кислота

5



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до Прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (132 мг, 0,40 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (130 мг, 0,36 ммоль), синтезований у прикладі приготування 115. (Вихід на 2-ому етапі 37%).

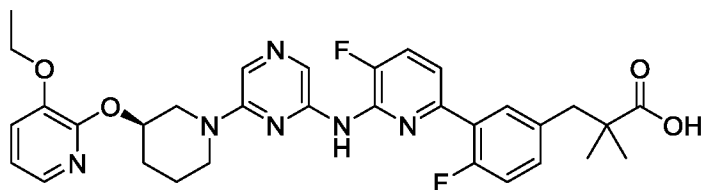
10

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,15 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 1H), 7,08 (дд, J=10,1, 8,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92-6,85 (2H), 6,84-6,72 (м, 1H), 4,49-4,33 (м, 1H), 4,00-3,80 (м, 3H), 3,73 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,63 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,16-2,00 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,61 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 1,35-1,23 (3H), 1,18 (с, 6H)

15

Приклад 108: (R)-3-(3-(6-((6-(3-(3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропанова кислота

20



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (132 мг, 0,40 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)-4-фторфеніл)-2,2-диметилпропаноат (130 мг, 0,36 ммоль), синтезований у прикладі приготування 115. (Вихід на 2-ому етапі 41%).

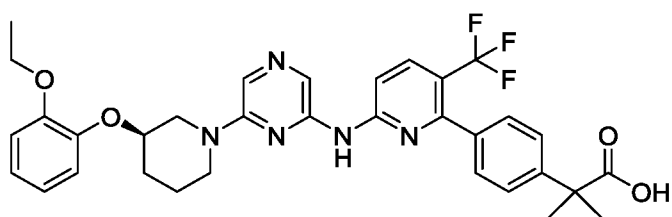
25

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,30 (с, 1H), 7,59 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 2H), 7,50 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,1, 2,1 Гц, 1H), 7,38-7,21 (2H), 7,11 (дд, J=10,1, 8,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,25 (т, J=2,5 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=14,2, 5,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,89-3,66 (3H), 3,66-3,47 (м, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,17-2,00 (м, 3H), 1,72-1,56 (м, 1H), 1,24-1,18 (м, 9H)

30

Приклад 109: (R)-2-(4-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-3-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота

35



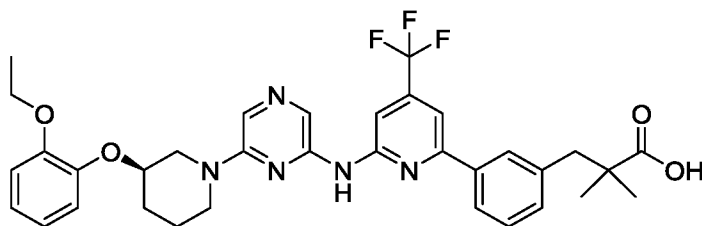
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,2 г, 0,598 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(6-аміно-3-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,184 г, 0,544 ммоль), отриманий у прикладі приготування 75. (Вихід на 2-ому етапі 40%).

40

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 9,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,06-6,82 (м, 4H), 4,38-4,23 (м, 1H),

4,23-4,09 (м, 1H), 4,09-3,87 (2H), 3,81 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=13,1, 7,6 Гц, 1H), 3,50-3,31 (м, 1H), 2,17 (д, J=28,7 Гц, 1H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,64 (тд, J=9,0, 4,5 Гц, 6H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H)

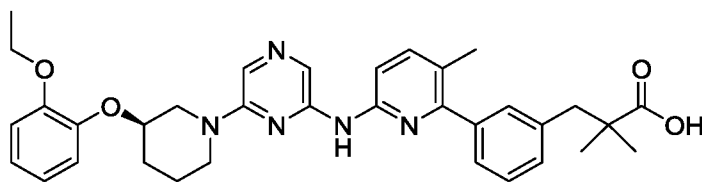
Приклад 110: (R)-3-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (110 мг, 0,330 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (130 мг, 0,330 ммоль), отриманий у прикладі приготування 84. (Вихід на 2-ому етапі 80%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,79-7,62 (м, 2H), 7,55-7,43 (1H), 7,36 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,02-6,82 (м, 5H), 6,80 (с, 1H), 4,42-4,26 (м, 1H), 4,09-3,85 (м, 3H), 3,85-3,70 (м, 1H), 3,66 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 3,53-3,34 (1H), 3,09-2,97 (2H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,96-1,84 (1H), 1,61 (квд J=8,7, 4,5 Гц, 1H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,25 (д, J=1,4 Гц, 6H)

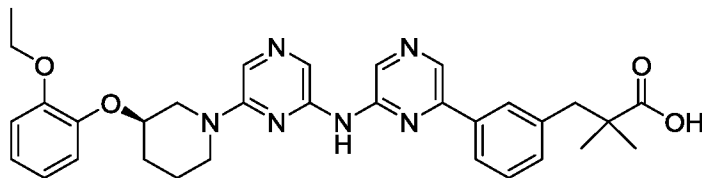
Приклад 111: (R)-3-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-3-метилпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (26 мг, 0,08 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3-(6-аміно-3-метилпіридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (24 мг, 0,07 ммоль), синтезований у прикладі приготування 91. (Вихід на 2-ому етапі 44%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,07 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,45-7,26 (м, 6H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=3,7 Гц, 2H), 6,85-6,72 (м, 1H), 4,47-4,31 (м, 1H), 4,02-3,80 (м, 3H), 3,76-3,53 (м, 4H), 2,92 (с, 2H), 2,24 (д, J=9,1 Гц, 3H), 2,16-1,96 (м, 4H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,69-1,53 (м, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,18 (с, 6H)

Приклад 112: (R)-3-(3-(6-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піразин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота

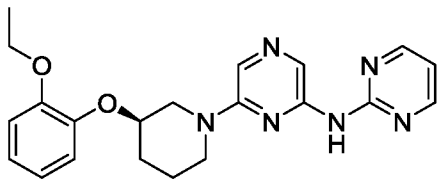


Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (99,0 мг, 0,296 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3-(6-амінопіразин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (97,0 мг, 0,296 ммоль), отриманий у прикладі приготування 82. (Вихід на 2-ому етапі 88%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,37 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89-7,78 (1H), 7,74 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-6,76 (м, 5H),

4,36 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,95 (ддд, J=30,9, 16,2, 7,5 Гц, 3H), 3,84-3,61 (2H), 3,62-3,42 (м, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,21-1,85 (м, 3H), 1,61 (дд, J=21,5, 8,2 Гц, 1H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,26 (с, 6H)

Приклад 113: (R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)піримідин-2-амін

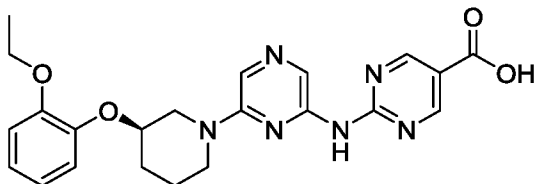


5

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,10 г, 0,30 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і 2-амінопіримідин (0,03 г, 0,33 ммоль). (Вихід 72%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 8,93 (с, 1H), 8,49 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,05-6,99 (1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,88 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,79 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,27 (тд, J=8,1, 3,9 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=13,1, 3,4 Гц, 1H), 4,07-3,93 (м, 2H), 3,85 (тд, J=8,9, 4,1 Гц, 1H), 3,53-3,38 (м, 1H), 3,36-3,21 (м, 1H), 2,15 (дд, J=11,3, 3,4 Гц, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,61 (тд, J=9,3, 4,3 Гц, 1H), 1,44-1,32 (м, 3H)

Приклад 114: (R)-2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-5-карбонова кислота



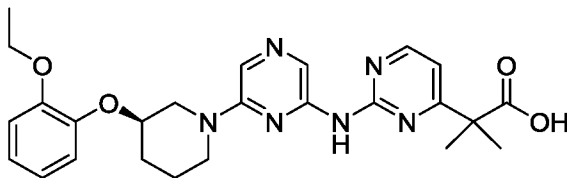
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-амінопіримідин-5-карбоксилат (0,076 г, 0,49 ммоль). (Вихід 54%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D): δ 9,03 (с, 2H), 8,98-8,88 (1H), 7,85 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,97 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 6,91-6,78 (м, 2H), 4,42-4,22 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,93 (д, J=1,2 Гц, 3H), 3,81 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,43-3,32 (м, 1H), 2,13 (т, J=5,8 Гц, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,91 (кв, J=4,3 Гц, 1H), 1,62 (д, J=4,3 Гц, 1H), 1,38 (т, J=6,4 Гц, 3H)

Зазначену у заголовку сполуку отримували шляхом реакції гідролізу отриманої ефірної сполуки (0,11 г, 0,24 ммоль) у спосіб, подібний до прикладу 1. (Вихід 75%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D₆): δ 13,39-12,85 (1H), 10,16 (с, 1H), 8,93 (д, J=17,7 Гц, 2H), 8,61 (с, 1H), 7,98-7,78 (1H), 7,01 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,80 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J=3,7 Гц, 1H), 4,08 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,99-3,80 (м, 2H), 3,72 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,47 (кв, J=6,7 Гц, 2H), 1,99 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,80 (с, 1H), 1,69 (т, J=4,3 Гц, 1H), 1,59-1,41 (м, 1H), 1,33-1,04 (м, 3H)

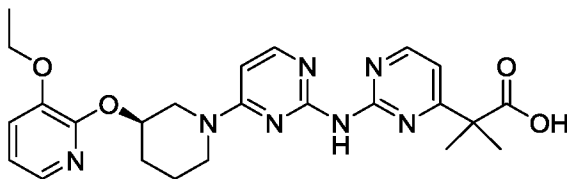
Приклад 115: (R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)піримідин-4-іл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (1,62 г, 4,85 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-метилпропаноат (1,02 г, 4,85 ммоль), синтезований у прикладі приготування 20. (Вихід на 2-ому етапі 17%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,94-6,87 (м, 4H), 4,33 (м, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,79 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,02 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,25 (т, 3H)

Приклад 116: (R)-2-(2-((4-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)піримідин-4-іл)-2-метилпропанова кислота



5

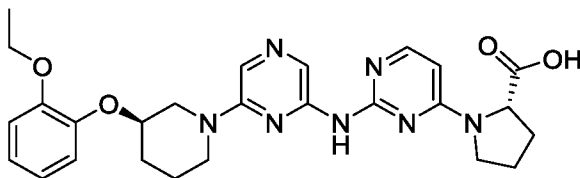
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,15 г, 0,49 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і етил 2-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-метилпропаноат (94 мг, 0,49 ммоль), синтезований у прикладі приготування 20. (Вихід на 2-ому етапі 54%).

10

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,22 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,99-6,80 (м, 2H), 6,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,04-3,75 (м, 3H), 3,55 (дд, J=12,6, 7,5 Гц, 2H), 2,09 (с, 1H), 1,77 (д, J=13,7 Гц, 2H), 1,52 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,30 (д, J=5,9 Гц, 6H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H)

15

Приклад 117: (2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-L-пролін



20

Етап 1: метил (2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-L-пролінат

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,172 г, 0,514 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил (2-амінопіримідин-4-іл)-L-пролінат (0,120 г, 0,540 ммоль), отриманий у прикладі приготування 37. (Вихід 72%).

25

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 9,24-8,69 (1H), 8,07 (с, 1H), 8,02-7,79 (1H), 7,73 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,11-6,66 (м, 4H), 5,95 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,19 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=12,2, 7,0 Гц, 1H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,88 (с, 1H), 3,72 (д, J=7,9 Гц, 3H), 3,65-3,49 (1H), 3,35 (д, J=28,4 Гц, 2H), 3,21 (с, 1H), 2,34-2,21 (1H), 2,16 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,03-1,98 (1H), 1,91 (с, 1H), 1,90-1,72 (1H), 1,61 (с, 1H), 1,42-1,30 (м, 3H)

30

Етап 2: (2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-L-пролін

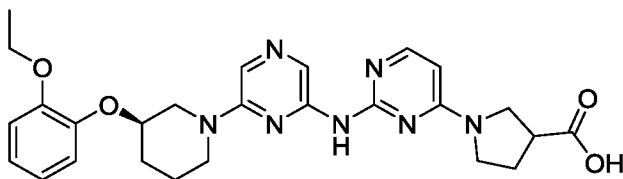
Метил (2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-L-пролінат (0,191 г, 0,368 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в метанолі (1,8 мл) і THF (1,8 мл), потім додавали 6 N водний розчин гідроксиду натрію (0,306 мл, 1,838 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після видалення розчинника за зниженого тиску, суміш розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Сполуку, зазначену в заголовку, отримували очищенням на колонці з силікагелем. (Вихід 47%).

35

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₆H₃₂N₇O₄: 506, виявлено 506

40

Приклад 118: 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піролідин-3-карбонова кислота



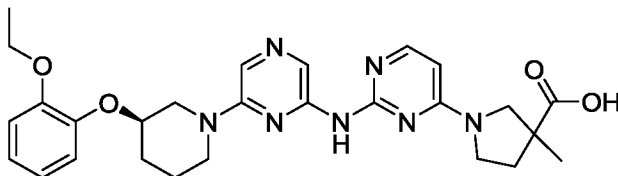
45

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,140 г, 0,446 ммоль),

отриманий у прикладі приготування 1, і метил 1-(2-амінопіримідин-4-їл)піролідин-3-карбоксилат (0,104 г, 0,468 ммоль), отриманий у прикладі приготування 39. (Вихід 53%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,94 (с, 1H), 8,90-8,36 (1H), 7,86 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,00-6,94 (1H), 6,89 (т, J=7,8 Гц, 2H), 5,89 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 4,18 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,12-3,94 (м, 3H), 3,87 (д, J=13,1 Гц, 2H), 3,84-3,70 (1H), 3,69-3,51 (1H), 3,51-3,40 (1H), 3,36 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,30-3,11 (1H), 2,58-2,37 (1H), 2,27 (с, 1H), 2,12 (с, 1H), 1,97 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,68-1,53 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H)

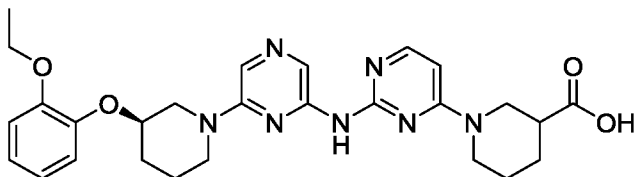
Приклад 119: 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,226 г, 0,677 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 1-(2-амінопіримідин-4-їл)-3-метилпіролідин-3-карбоксилат (0,168 г, 0,711 ммоль), отриманий у прикладі приготування 48. (Вихід 23%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,94 (с, 1H), 8,28-7,95 (1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,02-6,82 (4H), 5,84 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,26 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,19-4,07 (м, 1H), 3,99 (квд J=6,9, 3,3 Гц, 2H), 3,85 (с, 1H), 3,78-3,50 (2H), 3,49-3,35 (м, 2H), 3,30 (с, 1H), 3,22-3,04 (1H), 2,68-2,53 (1H), 2,10 (с, 1H), 1,92 (т, J=15,1 Гц, 3H), 1,57 (д, J=14,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H)

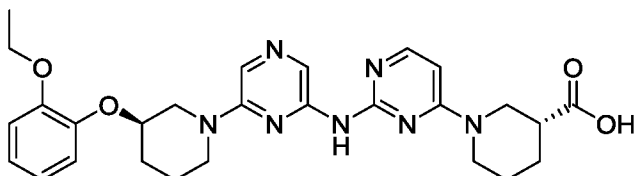
Приклад 120: 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,145 г, 0,436 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-3-карбоксилат (0,120 г, 0,479 ммоль), отриманий у прикладі приготування 43. (Вихід 31%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,74 (с, 1H), 7,90-7,55 (м, 2H), 7,02-6,78 (м, 4H), 6,20-6,00 (1H), 4,28-4,06 (м, 2H), 4,06-3,87 (м, 3H), 3,78 (с, 1H), 3,55-3,19 (м, 3H), 3,15 (с, 1H), 2,47 (с, 1H), 2,04 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,96-1,67 (м, 4H), 1,62-1,39 (м, 2H), 1,34 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,29-1,11 (м, 1H)

Приклад 121: (R)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-карбонова кислота



Етап 1: етил (R)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-карбоксилат

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,061 г, 0,182 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил (R)-1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-3-карбоксилат (0,050 г, 0,200 ммоль), отриманий у прикладі приготування 30. (Вихід 42%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,83 (с, 1H), 8,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,08-6,99 (1H), 6,99-6,93 (1H), 6,93-6,82 (м, 2H), 6,13 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 4,22-4,07 (м, 4H), 4,07-3,94 (м, 2H), 3,87 (дт, J=12,9, 4,6 Гц, 1H), 3,46-3,32 (м, 2H), 3,32-3,23 (м,

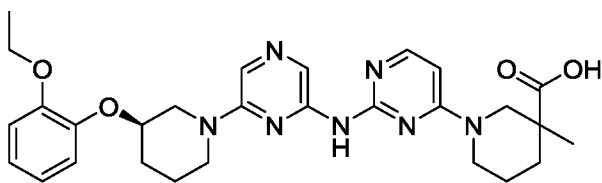
1H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,16 (дд, J=12,8, 4,6 Гц, 1H), 2,08 (тд, J=8,7, 4,3 Гц, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 3H), 1,69-1,48 (м, 2H), 1,47-1,33 (м, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Етап 2: (R)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-карбонова кислота

Етил (R)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-карбоксилат (0,042 г, 0,077 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в етанолі (0,4 мл) і THF (0,4 мл), після чого додавали 7 N водний розчин гідроксиду натрію (0,110 мл, 0,767 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після видалення розчинника за зниженого тиску суміш розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Сполуку, зазначену у заголовку, отримували очищенням на колонці з силікагелем. (Вихід 37%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₇H₃₄N₇O₄: 520, виявлено 520

Приклад 122: 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбонова кислота



Етап 1: етил 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбоксилат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,111 г, 0,331 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 1-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбоксилат (0,092 г, 0,348 ммоль), отриманий у прикладі приготування 40. (Вихід 63%).

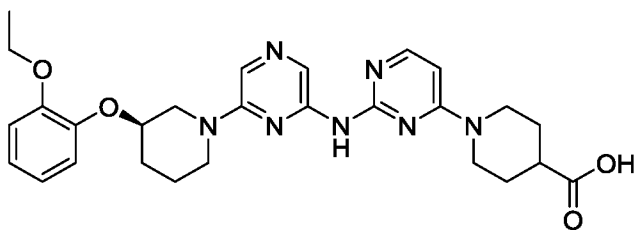
¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,88 (с, 1H), 8,01 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,84-7,72 (1H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,02-6,96 (1H), 6,96-6,87 (м, 2H), 6,30-6,14 (1H), 4,48-4,25 (2H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,18-4,08 (м, 2H), 4,08-3,96 (2H), 3,96-3,79 (1H), 3,52-3,34 (1H), 3,34-3,25 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,15-2,99 (м, 1H), 2,45-2,23 (м, 1H), 2,19-2,14 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,93-1,82 (1H), 1,82-1,60 (м, 3H), 1,55-1,46 (м, 2H), 1,43 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Етап 2: 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбонова кислота

Етил 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбоксилат (0,117 г, 0,208 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в етанолі (1 мл) і THF (1 мл), потім додавали 6N водний розчин гідроксиду натрію (0,174 мл, 1,042 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Після видалення розчинника за зниженого тиску суміш розчиняли в етилацетаті та промивали водою. Сполуку, зазначену в заголовку, отримували очищенням на колонці з силікагелем. (Вихід 56%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₇H₃₅N₇O₄: 520,62, виявлено 520

Приклад 123: (R)-1-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-4-карбонова кислота



Етап 1: етил (R)-1-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-4-карбоксилат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,242 г, 0,726 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-4-карбоксилат (0,200 г, 0,799 ммоль), отриманий у прикладі приготування 28. (Вихід 73%).

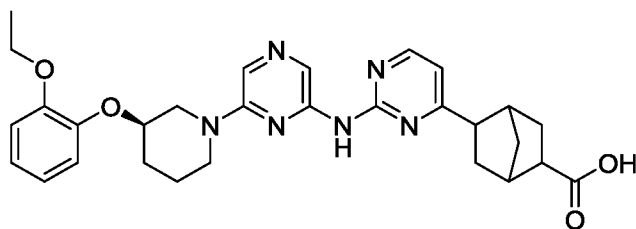
¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 8,83 (с, 1H), 8,03 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,81-7,70 (1H), 7,16 (с, 1H), 7,13-7,02 (м, 1H), 7,02-6,96 (м, 1H), 6,96-6,85 (м, 2H), 6,13 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,38-4,25 (м, 3H), 4,24-4,10 (м, 4H), 3,97-3,82 (м, 1H), 3,41 (дд, J=13,0, 8,1 Гц, 1H), 3,36-3,23 (м, 1H), 3,20-3,04 (м, 2H), 2,70-2,55 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 3H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (тд, J=7,2, 4,0 Гц, 3H)

Етап 2: (R)-1-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-4-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до етапу 2, прикладу 122, використовуючи етил 1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-карбоксилат (0,290 г, 0,530 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 51%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₈H₃₆N₇O₄: 534, виявлено 534

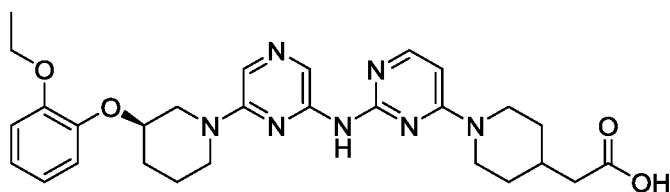
Приклад 124: 5-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,063 г, 0,187 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 5-(2-амінопіримідин-4-іл)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (0,051 г, 0,206 ммоль), отриманий у прикладі приготування 101. (Вихід 9%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 9,07-8,88 (м, 1H), 8,41-8,26 (м, 1H), 7,87-7,68 (м, 2H), 7,12-7,00 (1H), 6,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (т, J=9,2 Гц, 2H), 6,79-6,64 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 1H), 4,25-4,10 (2H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,94-3,78 (м, 1H), 3,59-3,43 (м, 1H), 3,43-3,26 (м, 1H), 3,02-2,78 (м, 2H), 2,55-2,41 (м, 1H), 2,24-2,12 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 2H), 1,73-1,57 (м, 2H), 1,46-1,37 (м, 4H), 1,37-1,30 (1H)

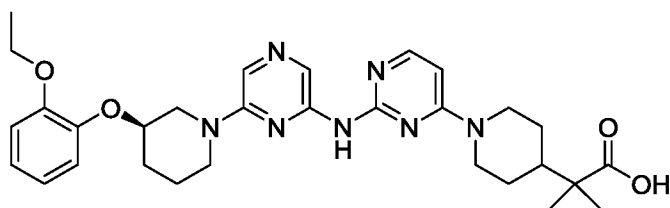
Приклад 125: (R)-2-(1-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-4-іл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,354 г, 1,061 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-4-іл)ацетат (0,255 г, 0,965 ммоль), отриманий у прикладі приготування 32. (Вихід на 2-ому етапі 39%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,77 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=14,2 Гц, 1H), 7,03-6,79 (м, 4H), 6,01 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,54-4,06 (м, 4H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,81 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,47-3,15 (м, 2H), 3,02-2,77 (2H), 2,22 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,16-1,97 (2H), 1,84 (дд, J=30,9, 21,3 Гц, 4H), 1,64-1,46 (м, 1H), 1,39-1,30 (м, 3H), 1,30-1,12 (2H)

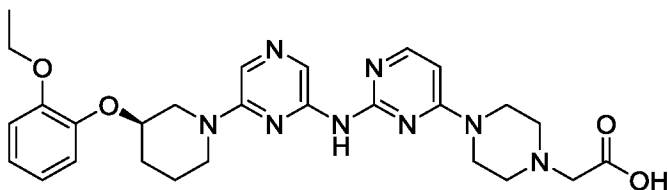
Приклад 126: (R)-2-(1-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-4-іл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,264 г, 0,79 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-4-іл)-2-метилпропаноат (0,2 г, 0,719 ммоль), отриманий у прикладі приготування 33. (Вихід на 2-ому етапі 20%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,68 (с, 1H), 7,87-7,79 (м, 1H), 7,70 (д, J=10,5 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 3H), 6,10 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,33-4,18 (м, 1H), 4,15-3,93 (м, 4H), 3,92-3,78 (м, 1H), 3,53-3,29 (м, 2H), 2,92 (т, J=12,1 Гц, 2H), 2,09 (д, J=15,1 Гц, 1H), 2,00-1,71 (м, 5H), 1,57 (тд, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 1,39-1,34 (м, 5H), 1,20-1,14 (6H)

Приклад 127: (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)оцтова кислота



Етап 1: етил (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)ацетат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,021 г, 0,063 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл)ацетат (0,0175 г, 0,066 ммоль), отриманий у прикладі приготування 35. (Вихід 93%).

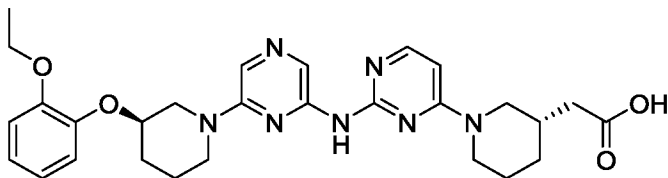
¹H- ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,78 (с, 1H), 8,01 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,15 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,09-6,83 (м, 4H), 6,06 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,53-4,11 (м, 4H), 4,11-3,94 (м, 2H), 3,94-3,80 (м, 1H), 3,71 (д, J=11,0 Гц, 4H), 3,51-3,33 (м, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,66 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,14 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,06-1,84 (м, 2H), 1,82 (с, 1H), 1,69-1,50 (м, 1H), 1,50-1,33 (м, 3H), 1,27 (кв, J=6,9 Гц, 3H)

Етап 2: (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)оцтова кислота

Етил (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)ацетат (0,033 г, 0,059 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в етанолі (0,3 мл) і THF (0,3 мл), потім додавали 6 N водний розчин гідроксиду натрію (0,049 мл, 0,293 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після видалення розчинника за зниженого тиску, суміш розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Вказану у заголовку сполуку отримували очищенням з використанням препаративної тонкошарової рідинної хроматографії. (Вихід 3%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₇H₃₅N₈O₄: 535, виявлено 535

Приклад 128: 2-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап 1: Бензил 2-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)ацетат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,056 г, 0,166 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і бензил (S)-2-(1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)ацетат (0,057 г, 0,175 ммоль), отриманий у прикладі приготування 41. (Вихід 74%).

¹H- ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 8,85 (с, 1H), 7,98 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,79-7,70 (1H), 7,51-7,31 (м, 6H), 7,14-6,82 (4H), 6,12-5,96 (1H), 5,24-5,16 (2H), 4,45-4,24 (м, 2H), 4,24-4,18 (м, 1H), 4,14 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,10-3,94 (м, 2H), 3,89 (тд, J=8,7, 4,2 Гц, 1H), 3,46-3,34 (1H), 3,34-3,20 (м,

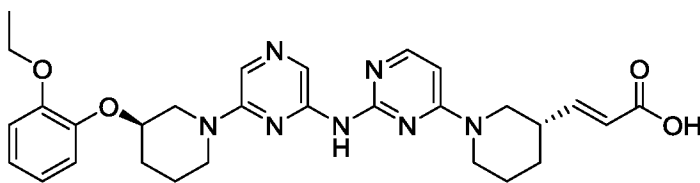
1H), 3,14-3,01 (1H), 2,87 (дд, J=13,1, 10,1 Гц, 1H), 2,52-2,31 (2H), 2,23-2,08 (м, 2H), 2,02-1,82 (м, 3H), 1,76 (дт, J=13,4, 3,9 Гц, 1H), 1,71-1,52 (м, 2H), 1,42 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,39-1,30 (м, 1H)

Етап 2: 2-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)оцтова кислота

5 Бензил 2-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)ацетат (0,077 г, 0,123 ммоль), отриманий на етапі 1, розчиняли в метанолі (0,6 мл), потім додавали Pd/C (0,008 г, 0,075 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, використовуючи водневий балон. Після фільтрації через фільтр із целіту та видалення розчинника при зниженому тиску, потрібну сполуку отримували очищенням з використанням препаративної тонкошарової рідинної хроматографії. (Вихід 22%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₈H₃₆N₇O₄: 534, виявлено 534

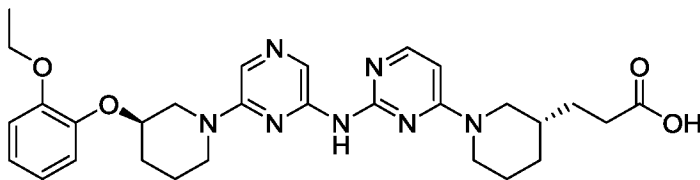
Приклад 129: (E)-3-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)акрилова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,167 г, 0,500 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил (с,E)-3-(1-(2-амінопіримідин-4-їл)піперидин-3-їл)акрилат (0,145 г, 0,525 ммоль), отриманий у прикладі приготування 42. (Вихід 37%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,77 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,06-6,77 (м, 5H), 6,09 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,05-5,92 (1H), 4,65-4,39 (1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,22-4,08 (м, 2H), 4,05-3,91 (м, 3H), 3,84 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,50-3,26 (м, 2H), 3,01 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,94-2,80 (м, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,90-1,73 (м, 2H), 1,64-1,41 (м, 3H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Приклад 130: 3-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)пропанова кислота



Етап 1: етил 3-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)пропаноат

Етил (E)-3-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)акрилат (0,120 г, 0,209 ммоль), ефірну проміжну сполуку, отриману у прикладі 129, розчиняли в етанолі (1 мл), потім додавали Pd/C (0,012 г, 0,113 ммоль) і проводили реакцію відновлення за допомогою водневого балона. Після фільтрації через фільтр із целіту, розчинник видаляли під зниженим тиском і очищували на колонці із силікагелем, щоб отримати бажаний продукт. (Вихід 80%).

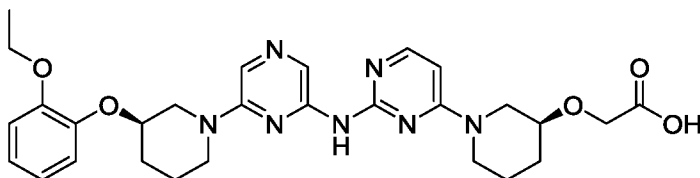
¹H- ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,81 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,24-7,03 (м, 1H), 7,03-6,89 (м, 2H), 6,89-6,78 (м, 2H), 6,12-5,98 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 4,17 (д, J=13,7 Гц, 2H), 4,13-4,04 (м, 2H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,92-3,76 (м, 1H), 3,35 (дд, J=13,0, 8,0 Гц, 1H), 3,30-3,17 (м, 1H), 3,03-2,84 (м, 1H), 2,74-2,58 (м, 1H), 2,45-2,27 (м, 2H), 2,13 (дд, J=12,3, 4,6 Гц, 1H), 1,98-1,78 (м, 3H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,68-1,41 (м, 5H), 1,41-1,31 (м, 3H), 1,31-1,09 (м, 4H)

Етап 2: 3-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)пропанова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували способом гідролізу, подібним до прикладу 46, використовуючи етил 3-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)піперидин-3-їл)пропаноат (0,096 г, 0,167 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 49%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,79 (с, 1H), 7,88 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,06-6,97 (1H), 6,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,91-6,80 (2H), 6,15-6,02 (1H), 4,62 (с, 1H), 4,34-4,20 (м, 1H), 4,13 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,07-3,92 (3H), 3,92-3,76 (м, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,44 (дд, J=13,1, 7,9 Гц, 1H), 3,34 (дд, J=12,8, 9,8 Гц, 1H), 2,92 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,56 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,49 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,11 (с, 1H), 2,01-1,80 (3H), 1,76 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,72-1,43 (м, 5H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32-1,17 (м, 1H)

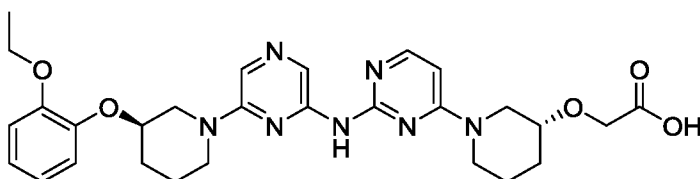
Приклад 131: 2-(((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 19, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,275 г, 0,825 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил (S)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)ацетат (0,267 г, 0,866 ммоль), отриманий у прикладі приготування 44. (Вихід 31%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 8,97-8,80 (м, 1H), 7,94 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,85-7,56 (м, 2H), 7,10-6,75 (м, 4H), 6,15-6,01 (м, 1H), 5,24-4,77 (м, 1H), 4,45-4,27 (м, 1H), 4,27-4,16 (м, 1H), 4,16-3,86 (м, 4H), 3,80-3,51 (м, 2H), 3,51-3,43 (м, 2H), 3,43-3,31 (1H), 3,30-3,10 (м, 1H), 3,10-2,89 (м, 1H), 2,22-1,96 (м, 3H), 1,95-1,76 (2H), 1,65-1,41 (м, 3H), 1,40-1,29 (м, 3H)

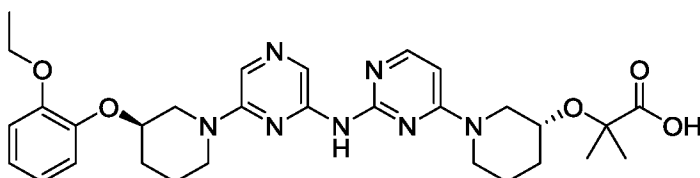
Приклад 132: 2-(((R)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 19, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,235 г, 0,704 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил (R)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)ацетат (0,228 г, 0,739 ммоль), отриманий у прикладі приготування 46. (Вихід 75%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,71-8,49 (1H), 7,74 (д, J=14,6 Гц, 2H), 7,03-6,80 (м, 5H), 6,19 (с, 1H), 4,41-4,18 (м, 2H), 4,12 (с, 1H), 4,04-3,89 (м, 3H), 3,74 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,64-3,38 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,06 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,02-1,81 (м, 3H), 1,73 (с, 1H), 1,64-1,41 (м, 2H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад 133: 2-(((R)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)-2-метилпропанова кислота



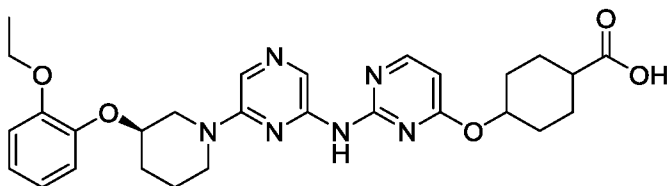
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 19, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,077 г, 0,232 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил (R)-2-((1-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-3-іл)окси)-2-метилпропаноат (0,082 г, 0,244 ммоль), отриманий у прикладі приготування 47. (Вихід 19%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,79 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,03-6,88 (м, 2H), 6,85 (дд, J=7,1, 2,5 Гц, 2H), 6,22 (д, J=46,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,24 (кв, J=3,8 Гц, 1H), 4,10 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,83 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,45 (дд, J=12,6, 8,0 Гц, 1H),

3,32 (т, J=9,8 Гц, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,10 (с, 1H), 2,02-1,99 (ОН), 1,94 (дд, J=9,6, 3,7 Гц, 1H), 1,89-1,72 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 3H), 1,43 (д, J=12,8 Гц, 6H), 1,39-1,30 (м, 4H)

Приклад 134: (R)-4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)оксициклогексан-1-карбонова кислота

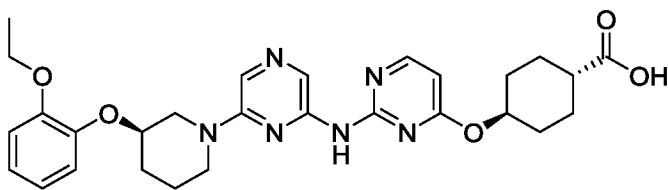
5



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,172 г, 0,514 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (0,150 г, 0,565 ммоль), отриманий у прикладі приготування 117. (Вихід 38%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,79 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=12,3 Гц, 1H), 7,57-7,38 (м, 1H), 7,04-6,81 (м, 4H), 6,23 (дд, J=9,8, 5,7 Гц, 1H), 5,21 (д, J=70,0 Гц, 1H), 4,35-4,20 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,90-3,72 (м, 1H), 3,60-3,24 (м, 2H), 2,59-2,24 (м, 2H), 2,15 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,10-1,93 (м, 3H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,78 (т, J=12,6 Гц, 2H), 1,68-1,46 (3H), 1,38 (тд, J=7,1, 5,1 Гц, 3H)

Приклад 135: (1R,4r)-4-((2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбонова кислота



Етап 1: метил (1R,4r)-4-((2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат

Потрібний продукт отримували подібним чином до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,080 г, 0,239 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил (1r,4r)-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (0,066 г, 0,263 ммоль), отриманий у прикладі приготування 50. (Вихід 49%).

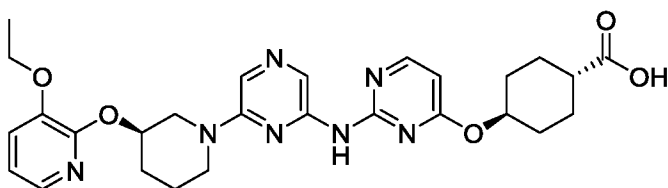
¹H- ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,80 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,07-6,83 (м, 4H), 6,20 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,26 (т, J=4,1 Гц, 1H), 4,14 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,08-3,91 (м, 2H), 3,84 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,67 (д, J=10,1 Гц, 3H), 3,43 (дд, J=13,3, 8,2 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 2,36 (с, 1H), 2,24 (д, J=16,9 Гц, 2H), 2,19-2,04 (м, 3H), 2,03 (с, 1H), 1,92-1,79 (1H), 1,64 (дд, J=32,7, 13,0 Гц, 4H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 1H)

Етап 2: 2-((S)-1-(2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували способом гідролізу, подібним до прикладу 46, використовуючи метил (1R,4r)-4-((2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (0,064 г, 0,117 ммоль), отриманий на етапі 1. (Вихід 19%).

m/z (M+H)⁺ розраховано для C₂₈H₃₅N₆O₅: 535, виявлено 535

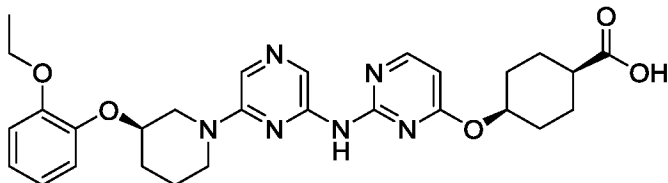
Приклад 136: (1R,4r)-4-((2-((6-((R)-3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,080 г, 0,239 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил (1r,4r)-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (0,066 г, 0,263 ммоль), отриманий у прикладі приготування 50. (Вихід 16%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,77 (с, 1H), 8,17-8,09 (1H), 7,73 (т, J=2,5 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,25-5,16 (2H), 4,09-3,97 (м, 1H), 3,97-3,84 (м, 2H), 3,80 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,73 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,47 (т, J=9,4 Гц, 1H), 2,41-2,24 (м, 4H), 2,15 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,04-1,89 (2H), 1,84-1,72 (3H), 1,51 (кв, J=12,3 Гц, 2H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H)

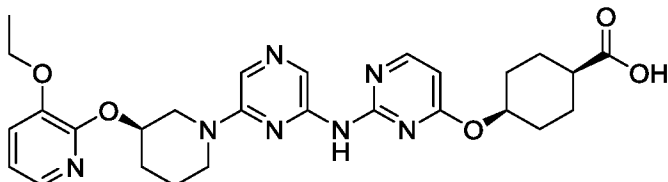
Приклад 137: (1S,4s)-4-((2-((6-((R)-3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,184 г, 0,551 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил (1s,4s)-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (0,180 г, 0,716 ммоль), отриманий у прикладі приготування 51. (Вихід 62%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 9,20 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,01 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 6,95-6,77 (м, 3H), 6,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,28 (кв, J=3,7 Гц, 1H), 4,13-3,99 (м, 1H), 3,98-3,82 (м, 2H), 3,71 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,45 (кв, J=6,6 Гц, 3H), 2,35 (с, 1H), 1,98 (с, 1H), 1,89-1,60 (м, 9H), 1,58-1,40 (м, 1H), 1,20 (т, J=6,9 Гц, 3H)

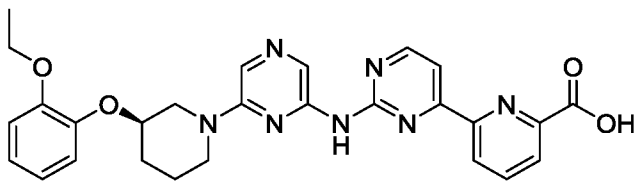
Приклад 138: (1S,4s)-4-((2-((6-((R)-3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбонова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,137 г, 0,410 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил (1s,4s)-4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (0,134 г, 0,533 ммоль), отриманий у прикладі приготування 51. (Вихід 62%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,86-7,75 (1H), 7,65 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,07 (дд, J=13,5, 3,0 Гц, 1H), 3,95-3,83 (м, 2H), 3,78 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 3,46-3,38 (м, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,06 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,88-1,59 (м, 9H), 1,53 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 1,27-1,15 (м, 3H)

Приклад 139: (R)-6-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)піколінова кислота

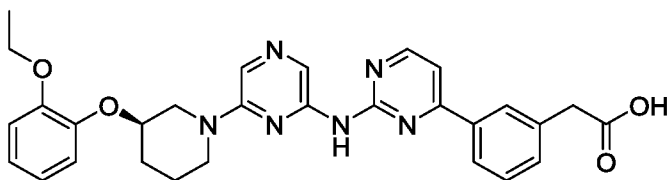


(R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (23,2 мг, 0,07 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 6-(2-амінопіримідин-4-іл)піколінат (17 мг, 0,07 ммоль), отриманий у прикладі приготування 72, тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,8 мг, 4,18 мкмоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантин (3,62 мг, 6,26 мкмоль) та цезію карбонат (56,7 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані і перемішували під зворотним холодильником протягом 4 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом, промивали водним розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Сполуку, зазначену в заголовку, отримували очищенням на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат). (Вихід 21%).

Отриману ефірну сполуку (7,8 мг, 0,014 ммоль) розчиняли в THF: метанол: вода=1:1:1, додавали гідроксид літію (1,0 мг, 0,04 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш розводили водою, нейтралізували 1 N розчином соляної кислоти, екстрагували етилацетатом і висушували над сульфатом магнію, а органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Сполуку, зазначену в заголовку, отримували очищенням на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол). (Вихід 27%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,89-8,80 (1H), 8,66-8,61 (1H), 8,52-8,45 (1H), 8,24-8,20 (1H), 8,14-8,08 (1H), 8,04-7,96 (1H), 7,71-7,63 (1H), 7,06-6,96 (1H), 6,95-6,79 (4H), 4,47-4,33 (1H), 4,07-3,81 (5H), 3,80-3,51 (3H), 2,20-1,89 (3H), 1,70-1,50 (1H), 1,37-1,28 (1H), 1,28-1,23 (3H)

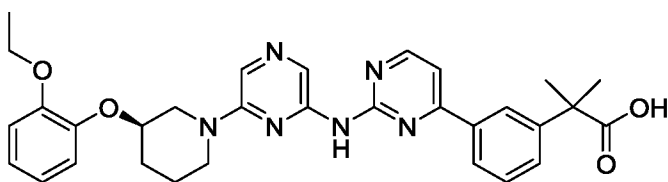
Приклад 140: (R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,574 г, 1,718 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)ацетат (0,38 г, 1,562 ммоль), отриманий у прикладі приготування 70. (Вихід на 2-ому етапі 8%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,87 (т, J=15,1 Гц, 1H), 8,55-8,46 (м, 1H), 8,16-8,02 (м, 1H), 8,02-7,92 (м, 1H), 7,73-7,55 (м, 1H), 7,55-7,43 (м, 1H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,07-6,93 (м, 1H), 6,93-6,76 (м, 3H), 5,43 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=6,4, 3,2 Гц, 1H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,73 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,69-3,59 (м, 2H), 3,56 (д, J=8,7 Гц, 2H), 2,13-1,91 (м, 2H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,68-1,44 (м, 1H), 1,24 (т, J=6,9 Гц, 3H)

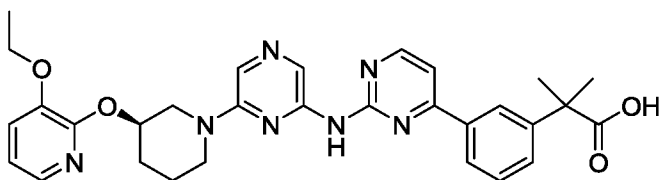
Приклад 141: (R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,097 г, 0,292 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,087 г, 0,321 ммоль), отриманий у прикладі приготування 53. (Вихід 53%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-D) δ 9,10 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,09-6,86 (м, 4H), 4,33 (тд, J=7,9, 3,7 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 1H), 4,10-3,96 (м, 2H), 3,84 (дт, J=12,9, 4,8 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=13,1, 7,9 Гц, 1H), 3,51-3,37 (м, 1H), 2,18 (д, J=18,9 Гц, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,73-1,60 (м, 7H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H)

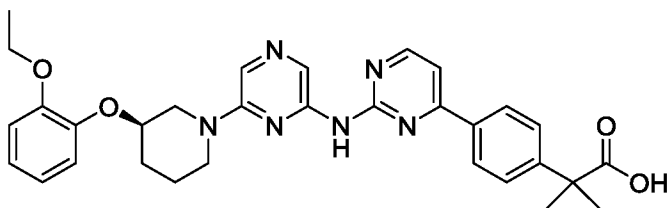
Приклад 142: (R)-2-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,081 г, 0,243 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,06 г, 0,221 ммоль), отриманий у прикладі приготування 53. (Вихід на 2-ому етапі 52%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,97 (с, 1H), 8,51-8,42 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,01-7,81 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,60-7,49 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,20 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,82-6,74 (м, 1H), 5,24-5,11 (м, 1H), 4,02 (дд, J=13,3, 2,7 Гц, 1H), 3,98-3,83 (м, 2H), 3,83-3,67 (м, 2H), 3,49 (т, J=9,4 Гц, 1H), 2,27-2,09 (м, 1H), 2,02-1,83 (м, 2H), 1,66 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,35-1,25 (м, 3H)

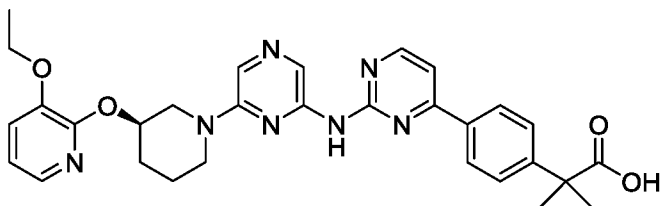
Приклад 143: (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,271 г, 0,811 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,2 г, 0,737 ммоль), отриманий у прикладі приготування 55. (Вихід на 2-ому етапі 27%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,12 (с, 1H), 8,48 (т, J=4,3 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,89 (д, J=13,7 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,95 (ддд, J=13,4, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 6,90-6,79 (м, 2H), 4,42-4,23 (м, 1H), 4,11-3,88 (м, 3H), 3,84-3,69 (м, 1H), 3,69-3,54 (м, 1H), 3,44 (т, J=9,8 Гц, 1H), 2,18-2,05 (1H), 2,05-1,79 (м, 2H), 1,71 (д, J=14,6 Гц, 6H), 1,65-1,47 (м, 1H), 1,41-1,30 (м, 3H)

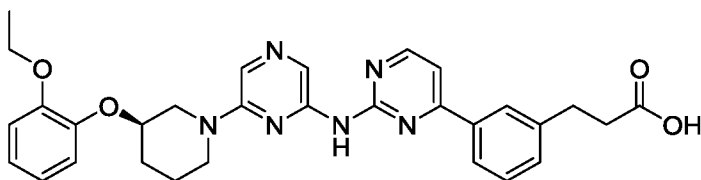
Приклад 144: (R)-2-(4-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,271 г, 0,811 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,2 г, 0,737 ммоль), отриманий у прикладі приготування 55. (Вихід на 2-ому етапі 42%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,08 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,74 (д, J=5,1 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,86-6,72 (м, 1H), 5,19 (с, 1H), 3,97 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,93-3,71 (м, 4H), 3,62-3,42 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 1H), 2,08-1,88 (м, 2H), 1,71 (д, J=17,4 Гц, 6H), 1,64 (д, J=6,9 Гц, 1H), 1,31-1,22 (м, 3H)

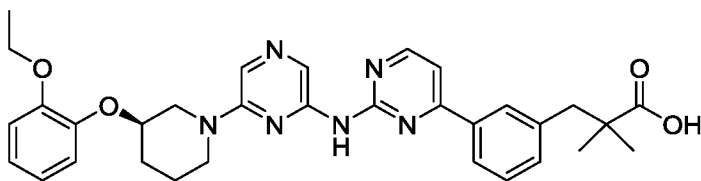
Приклад 145: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)пропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 46, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,090 г, 0,269 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)пропаноат (0,076 г, 0,295 ммоль), отриманий у прикладі приготування 57. (Вихід 37%).

¹H-ЯМР (500МГц, хлороформ-D) δ 9,38 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,73 (д, J=5,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (кв, J=8,1 Гц, 2H), 6,92 (дд, J=13,9, 7,5 Гц, 2H), 4,34 (кв, J=3,9 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=13,3, 3,5 Гц, 1H), 4,08-3,97 (м, 2H), 3,85 (д, J=17,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 3,43 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,16 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,71 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,94 (м, J=1H), 1,67-1,62 (1H), 1,49-1,35 (3H)

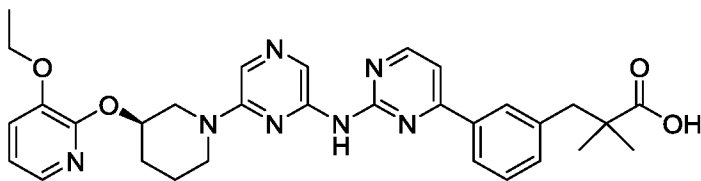
Приклад 146: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (329 мг, 0,985 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (281 мг, 0,985 ммоль), отриманий у прикладі приготування 59. (Вихід на 2-ому етапі 27%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,43 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,51 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (кв, J=2,9 Гц, 2H), 7,08-6,79 (м, 4H), 4,40-4,21 (м, 1H), 4,20-4,07 (м, 1H), 4,07-3,90 (м, 2H), 3,90-3,72 (1H), 3,52 (дд, J=12,8, 7,8 Гц, 1H), 3,37 (т, J=10,7 Гц, 1H), 3,02 (с, 2H), 2,15 (кв, J=5,5 Гц, 1H), 2,04-1,79 (м, 2H), 1,73-1,50 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 6H)

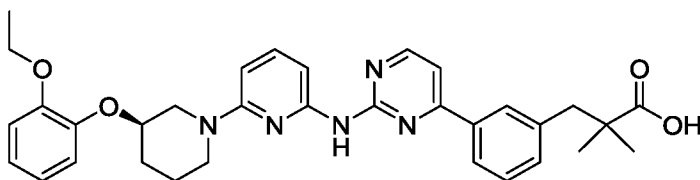
Приклад 147: (R)-3-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (123 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (120 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 80. (Вихід на 2-ому етапі 85%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,39 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,82-7,64 (м, 3H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,25 (с, 2H), 6,95 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,21 (тд, J=6,7, 3,4 Гц, 1H), 4,06-3,69 (5H), 3,64-3,50 (м, 1H), 3,02 (дд, J=16,9, 13,3 Гц, 2H), 2,26-2,12 (м, 1H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,77-1,59 (м, 1H), 1,39-1,27 (м, 3H), 1,24 (д, J=5,9 Гц, 6H)

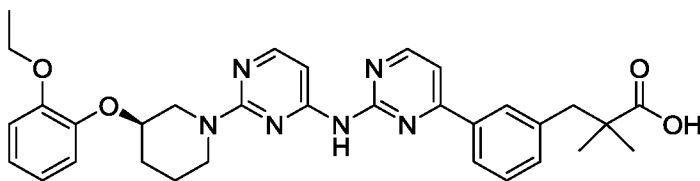
Приклад 148: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піридин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піридин (122 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 4, і трет-бутил 3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (120 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 80. (Вихід на 2-ому етапі 12%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,49 (с, 1H), 8,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,69-7,46 (м, 2H), 7,42-7,26 (м, 3H), 7,10 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,06-6,93 (м, 1H), 6,89-6,78 (м, 1H), 6,78-6,62 (м, 3H), 6,15 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 3,91-3,63 (м, 3H), 3,54 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,45 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,29 (с, 1H), 3,00 (дд, J=24,5, 13,0 Гц, 2H), 2,15-1,89 (м, 3H), 1,62 (д, J=15,6 Гц, 1H), 1,26 (д, J=8,2 Гц, 6H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H)

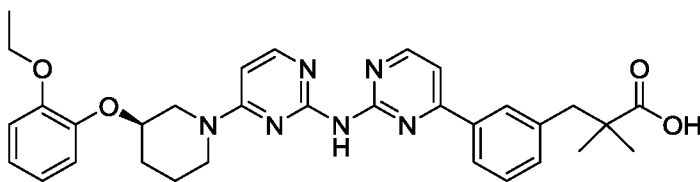
Приклад 149: (R)-3-(3-(2-((3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин-4-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-4-хлор-2-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин (122 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 5, і трет-бутил 3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (120 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 80. (Вихід на 2-ому етапі 74%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,68 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13-7,95 (м, 4H), 7,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,55-7,33 (м, 2H), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,94-6,79 (3H), 4,68 (с, 1H), 4,35 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,02-3,84 (м, 2H), 3,78 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,61-3,42 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,00 (с, 2H), 2,19-1,92 (м, 3H), 1,67 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 1,27 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,24-1,15 (6H)

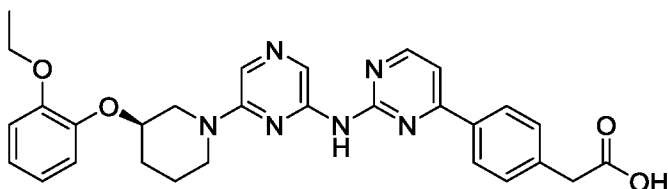
Приклад 150: (R)-3-(3-(2-((4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин (122 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 6, і трет-бутил-3-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (120 мг, 0,366 ммоль), отриманий у прикладі приготування 80. (Вихід на 2-ому етапі 70%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,52 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,27 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,05-6,71 (м, 5H), 6,31 (с, 1H), 4,40 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,06-3,81 (м, 3H), 3,69 (д, J=21,0 Гц, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,04 (с, 5H), 1,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,25 (с, 6H)

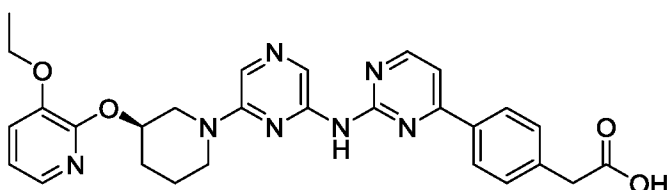
Приклад 151: (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин (0,106 г, 0,317 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)ацетат (0,07 г, 0,288 ммоль), отриманий у прикладі приготування 74. (Вихід на 2-ому етапі 4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,54-8,46 (м, 1H), 8,07 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,51-7,43 (2H), 7,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,05-6,96 (1H), 6,96-6,80 (м, 3H), 4,41 (кв, J=3,2 Гц, 1H), 3,99-3,77 (м, 4H), 3,74 (дт, J=13,6, 3,9 Гц, 1H), 3,69-3,57 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,19-2,05 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,26 (т, 3H)

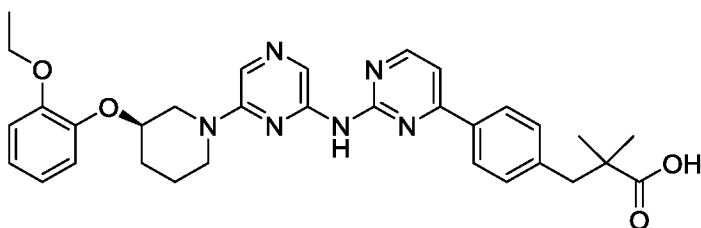
Приклад 152: (R)-2-(4-(2-((3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,143 г, 0,428 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)ацетат (0,1 г, 0,389 ммоль), отриманий у прикладі приготування 74. (Вихід на 2-ому етапі 1%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,07 (с, 1H), 8,53-8,41 (1H), 8,11 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,22 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 5,20 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,79 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,56-3,42 (м, 1H), 2,17 (д, J=10,1 Гц, 1H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,66 (с, 1H), 1,27 (т, J=6,9 Гц, 3H)

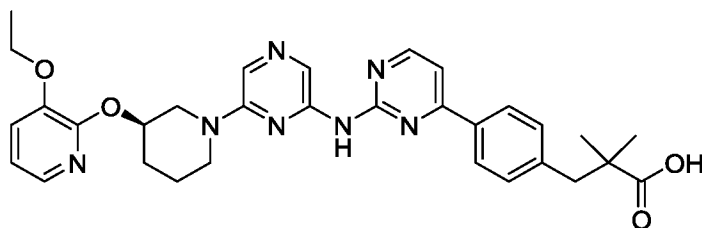
Приклад 153: (R)-3-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-іл)піразин (73,9 мг, 0,221 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (72,5 мг, 0,221 ммоль), отриманий у прикладі приготування 81. (Вихід на 2-ому етапі 61%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 9,07 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,81-7,73 (1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,24 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,04-6,79 (м, 4H), 4,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,11-4,02 (м, 1H), 4,02-3,89 (м, 2H), 3,82-3,69 (м, 1H), 3,64 (дд, J=13,4, 7,3 Гц, 1H), 3,56-3,42 (1H), 2,97 (д, J=15,1 Гц, 2H), 2,16-2,06 (м, 1H), 2,01 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,93 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,67-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,26 (д, J=5,2 Гц, 6H)

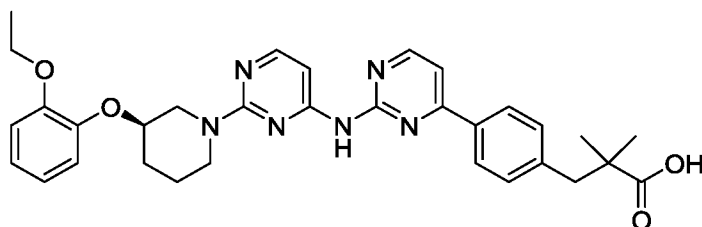
Приклад 154: (R)-3-(4-(2-((6-(3-(2-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)пиперидин-1-іл)піразин (70,4 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 3-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (60,0 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 76. (Вихід на 2-ому етапі 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,60-8,43 (м, 1H), 8,08 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,70 (кв, J=2,3 Гц, 2H), 7,49-7,26 (м, 3H), 7,04 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,29-5,12 (1H), 4,14 (дд, J=13,7, 5,5 Гц, 1H), 3,97-3,69 (м, 4H), 3,64 (т, J=9,4 Гц, 1H), 3,03-2,94 (2H), 2,20-1,95 (м, 3H), 1,75-1,56 (м, 1H), 1,25-1,14 (м, 9H)

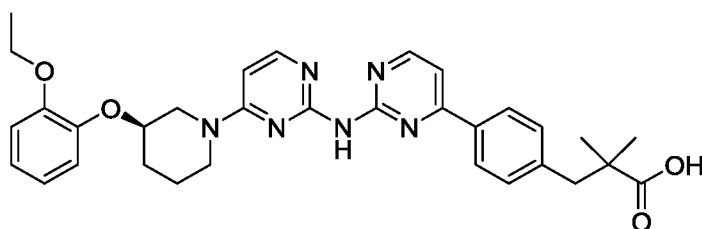
Приклад 155: (R)-3-(4-(2-((3-(2-етоксибензилокси)пиперидин-1-іл)піримідин-4-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-4-хлор-2-(3-(2-етоксибензилокси)пиперидин-1-іл)піримідин (70,2 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 5, і метил 3-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (60,0 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 76. (Вихід на 2-ому етапі 64%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,55 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,11-8,02 (2H), 7,70 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,13-6,98 (м, 1H), 6,98-6,80 (м, 3H), 4,35 (тд, J=7,2, 3,5 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=13,3, 3,2 Гц, 1H), 4,05-3,89 (м, 3H), 3,86-3,72 (1H), 3,66 (тд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 2,96 (с, 2H), 2,20-2,04 (м, 1H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,67-1,48 (м, 1H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,20 (с, 6H)

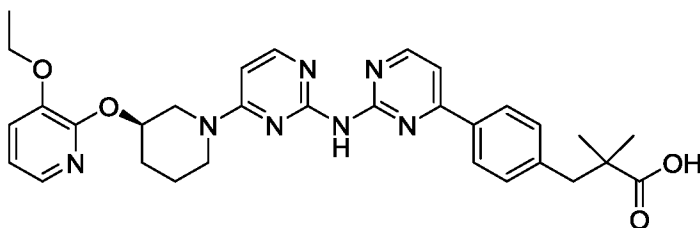
Приклад 156: (R)-3-(4-(2-((3-(2-етоксибензилокси)пиперидин-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-4-(3-(2-етоксибензилокси)пиперидин-1-іл)піримідин (70,2 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 6, і метил 3-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (60,0 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 76. (Вихід на 2-ому етапі 36%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,95 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,06-6,96 (м, 1H), 6,96-6,76 (м, 3H), 6,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,37-4,17 (1H), 4,06-3,86 (м, 2H), 3,86-3,73 (м, 1H), 3,66-3,51 (м, 1H), 3,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,17-1,96 (м, 3H), 1,76-1,57 (м, 1H), 1,29 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,15 (с, 6H)

Приклад 157: (R)-3-(4-(2-((4-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піримідин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



5

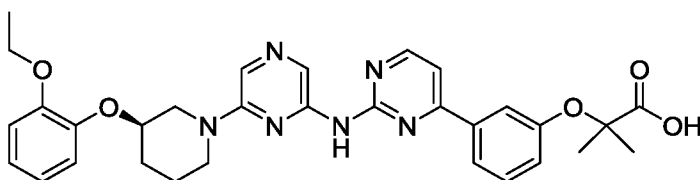
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-4-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піримідин (70,4 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 7, і метил 3-(4-(2-амінопіримідин-4-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (60,0 мг, 0,210 ммоль), отриманий у прикладі приготування 76. (Вихід на 2-ому етапі 60%).

10

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,61 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17-8,01 (2H), 7,94 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,21-7,04 (1H), 6,93-6,76 (м, 1H), 6,57 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,62-4,04 (1H), 4,02-3,74 (3H), 3,73-3,54 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,19-1,96 (м, 3H), 1,82-1,63 (м, 1H), 1,30 (кв, J=6,9 Гц, -1H), 1,27-1,20 (м, 3H), 1,17 (с, 6H)

15

Приклад 158: (R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



20

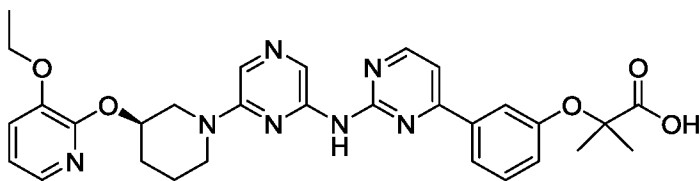
Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,175 г, 0,525 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропаноат (0,19 г, 0,631 ммоль), отриманий у прикладі приготування 68. (Вихід на 2-ому етапі 62%).

25

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,76-7,55 (м, 3H), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,99 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 3H), 4,74-4,49 (1H), 4,49-4,32 (1H), 3,90 (д, J=14,2 Гц, 2H), 3,83-3,69 (м, 2H), 3,65 (с, 1H), 2,08-1,97 (2H), 1,92 (с, 1H), 1,63-1,59 (1H), 1,56 (с, 6H), 1,26 (с, 3H)

30

Приклад 159: (R)-2-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



35

Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин (78,0 мг, 0,232 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і етил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропаноат (70,0 мг, 0,232 ммоль), отриманий у прикладі приготування 68. (Вихід на 2-ому етапі 64%).

40

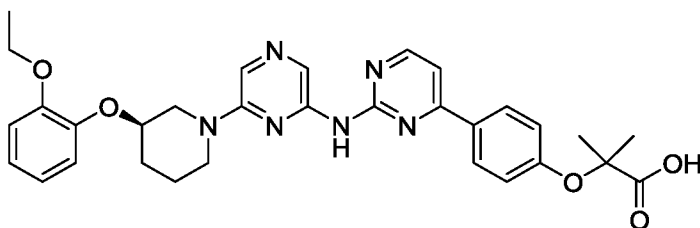
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 9,24 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,79-7,74 (1H), 7,71 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,27 (1H), 7,16-7,07 (1H), 6,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,88-6,76 (1H), 5,22 (кв, J=3,4 Гц, 1H), 3,99 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,96-3,83 (м, 3H), 3,83-3,71 (м, 1H), 3,66-3,50 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,67-1,58 (6H), 1,29 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Приклад

160:

(R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-

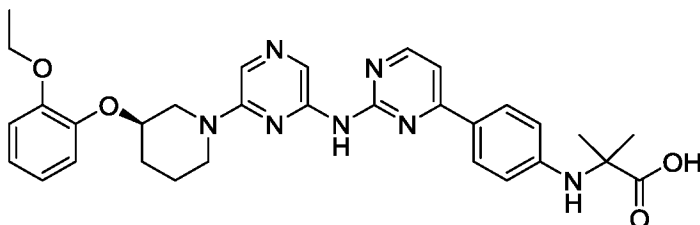
їл)аміно)піримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,277 г, 0,83 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(4-(2-амінопіримідин-4-їл)фенокси)-2-метилпропаноат (0,3 г, 0,996 ммоль), отриманий у прикладі приготування 69. (Вихід на 2-ому етапі 33%).

10 ¹H-ЯМР (MeOD) δ 8,89 (с, 1H), 8,43 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,89-6,68 (м, 3H), 4,33 (т, J=3,2 Гц, 1H), 3,95-3,77 (м, 3H), 3,64 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,59-3,49 (м, 2H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,94 (д, J=4,6 Гц, 1H), 1,89-1,74 (м, 1H), 1,61 (д, J=13,7 Гц, 6H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3H)

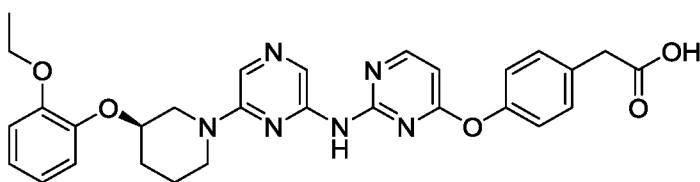
15 Приклад 161: (R)-2-((4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)феніл)аміно)-2-метилпропанова кислота



20 Потрібну сполуку, зазначену в заголовку, отримували у спосіб, подібний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,15 г, 0,45 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, та етил 2-((4-(2-амінопіримідин-4-їл)феніл)аміно)-2-метилпропаноат (45 мг, 0,75 ммоль), синтезований у прикладі приготування 99. (61% вихід).

25 ¹H-ЯМР (MeOD) δ 8,92 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,99-6,84 (м, 3H), 6,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,46 (с, 1H), 4,03-3,83 (м, 4H), 3,83-3,71 (1H), 3,71-3,55 (1H), 2,06 (д, J=24,4 Гц, 2H), 1,99-1,88 (1H), 1,65 (с, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,37-1,28 (м, 3H)

Приклад 162: (R)-2-(4-((2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)окси)феніл)оцтова кислота

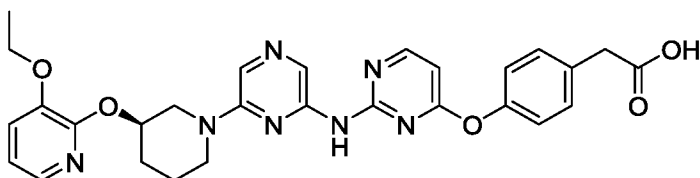


30

35 Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (0,142 г, 0,424 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-((2-амінопіримідин-4-їл)окси)феніл)ацетат (0,1 г, 0,386 ммоль), отриманий у прикладі приготування 103. (Вихід на 2-ому етапі 29%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,70-7,61 (1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,42-7,37 (1H), 7,13-7,07 (2H), 6,92 (дд, J=7,1, 1,6 Гц, 2H), 6,89-6,79 (м, 2H), 6,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,33-4,18 (м, 1H), 4,04-3,87 (3H), 3,80 (с, 2H), 3,71-3,52 (2H), 3,48-3,35 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 2H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,39-1,30 (3H)

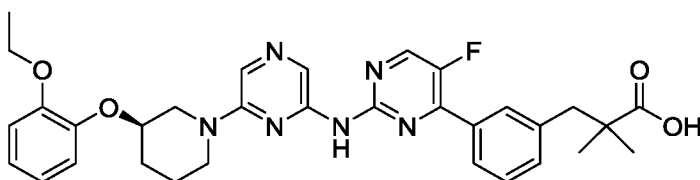
40 Приклад 163: (R)-2-(4-((2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-4-їл)феніл)оцтова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (0,142 г, 0,424 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(4-((2-амінопіримідин-4-іл)окси)феніл)ацетат (0,1 г, 0,386 ммоль), отриманий у прикладі приготування 103. (Вихід на 2-ому етапі 14%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,09 (дд, J=6,4, 1,8 Гц, 2H), 6,95 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,55 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,14 (кв, J=3,5 Гц, 1H), 3,96-3,79 (м, 5H), 3,74 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,52 (с, 1H), 2,11 (дд, J=15,8, 8,9 Гц, 1H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,9 Гц, 3H)

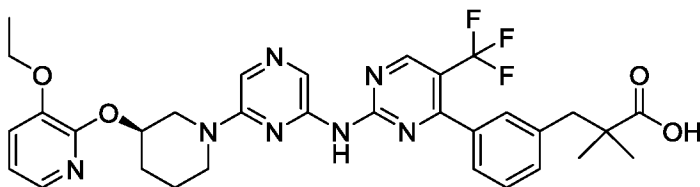
Приклад 164: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (129 мг, 0,41 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і трет-бутил 3-(3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (150 мг, 0,41 ммоль), синтезований у прикладі приготування 79. (Вихід на 2-ому етапі 32%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,49 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=11,4 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,04-6,93 (м, 1H), 6,92-6,76 (м, 3H), 4,48 (с, 1H), 3,95 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,87 (тдд, J=16,9, 6,9, 2,7 Гц, 2H), 3,78 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,60-3,42 (м, 1H), 2,96 (с, 2H), 2,11-1,88 (м, 3H), 1,59 (с, 1H), 1,33-1,20 (м, 3H), 1,19 (с, 6H)

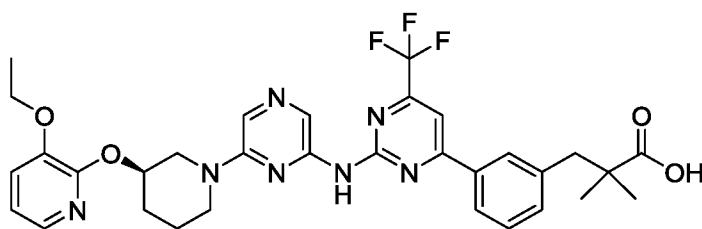
Приклад 165: (R)-3-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 22, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (36 мг, 0,11 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і трет-бутил 3-(3-(2-аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (42 мг, 0,11 ммоль), синтезований у прикладі приготування 86. (Вихід на 2-ому етапі 15%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,81 (с, 1H), 8,45 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,15 (кв, J=2,9 Гц, 1H), 4,06-3,94 (м, 1H), 3,94-3,70 (м, 5H), 3,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,96 (с, 2H), 2,16-1,88 (м, 4H), 1,69-1,54 (м, 1H), 1,21-1,10 (м, 9H).

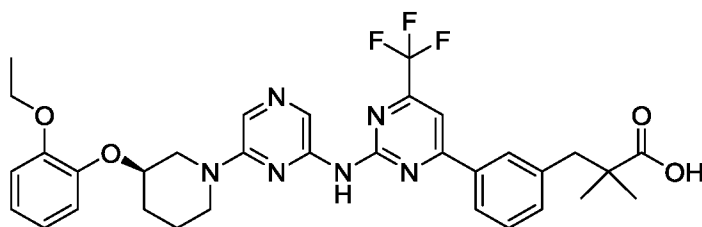
Приклад 166: (R)-3-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (104 мг, 0,31 ммоль), синтезований у прикладі приготування 3, і метил 3-(3-(2-аміно-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (100 мг, 0,28 ммоль), синтезований у прикладі приготування 93. (Вихід на 2-ому етапі 65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,81 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,04 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,00 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,17 (кв, J=2,7 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=13,0, 4,8 Гц, 1H), 3,96-3,68 (м, 4H), 3,60 (тд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 2,98 (с, 2H), 2,17-1,99 (м, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,71-1,54 (м, 1H), 1,24-1,15 (м, 9H)

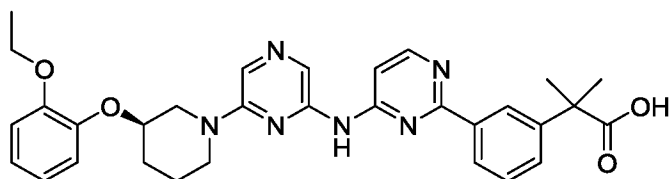
Приклад 167: (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (104 мг, 0,31 ммоль), синтезований у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(2-аміно-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (100 мг, 0,28 ммоль), синтезований у прикладі приготування 93. (Вихід на 2-ому етапі 49%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,06-7,96 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49-7,31 (м, 2H), 6,99 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 1H), 6,93-6,77 (м, 3H), 4,42 (т, J=3,4 Гц, 1H), 3,99-3,82 (4H), 3,82-3,69 (м, 1H), 3,69-3,52 (1H), 2,98 (с, 2H), 2,12-2,00 (2H), 1,93 (т, J=8,9 Гц, 1H), 1,60 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,19 (с, 6H)

Приклад 168: (R)-2-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота

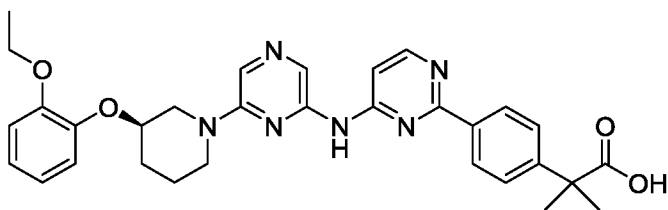


Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (0,108 г, 0,324 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(3-(4-амінопіримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат (0,08 г, 0,295 ммоль), отриманий у прикладі приготування 111. (Вихід на 2-ому етапі 94%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,27 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,22-8,11 (м, 2H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,96 (т, J=6,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J=4,6 Гц, 2H), 6,82-6,75 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,94-3,77 (м, 4H), 3,77-3,63 (1H), 3,56 (д, J=9,1 Гц, 1H), 2,10-2,00 (2H), 1,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,60-1,55 (1H), 1,24 (дд, J=6,2, 2,1 Гц, 3H)

Приклад 169: (R)-2-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота

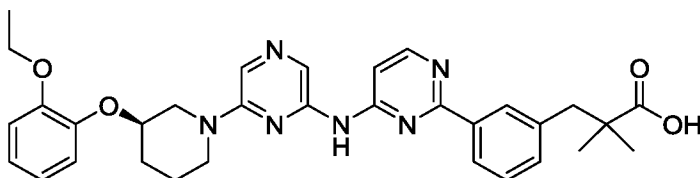
їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 12, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин (0,095 г, 0,284 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(4-амінопіримідин-2-їл)феніл)-2-метилпропаноат (0,07 г, 0,258 ммоль), отриманий у прикладі приготування 112. (Вихід на 2-ому етапі 87%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,31-8,21 (м, 3H), 8,16 (с, 1H), 7,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52-7,44 (2H), 7,29 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,86-6,81 (м, 2H), 6,81-6,75 (м, 1H), 4,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,96-3,74 (4H), 3,67 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,63 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,57 (с, 6H), 1,25 (т, J=7,8 Гц, 3H)

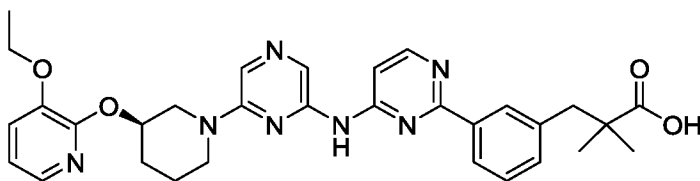
Приклад 170: (R)-3-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин (82,0 мг, 0,245 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(3-(4-амінопіримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (70,0 мг, 0,245 ммоль), отриманий у прикладі приготування 90. (Вихід на 2-ому етапі 65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,36 (с, 1H), 8,34-8,26 (м, 1H), 8,26-8,13 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,94-6,75 (м, 3H), 4,47 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,02-3,84 (м, 4H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,71-3,55 (м, 1H), 2,99 (с, 2H), 2,22-2,02 (м, 2H), 2,00-1,81 (м, 1H), 1,75-1,54 (м, 1H), 1,27 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,21 (с, 6H)

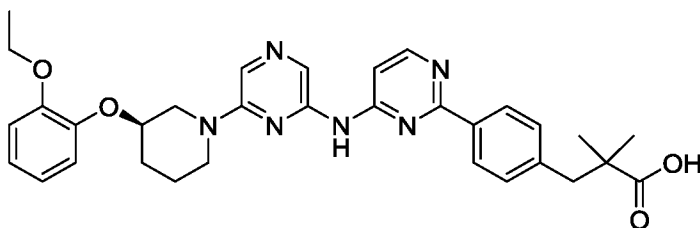
Приклад 171: (R)-3-(3-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин (71,6 мг, 0,214 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 3-(3-(4-амінопіримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (61,0 мг, 0,214 ммоль), отриманий у прикладі приготування 90. (Вихід на 2-ому етапі 45%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,30 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,35-8,18 (м, 2H), 7,80-7,62 (м, 2H), 7,47-7,31 (1H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,91 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,21 (кв, J=3,2 Гц, 1H), 4,02-3,72 (м, 4H), 3,63 (с, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,01 (дд, J=23,3, 13,7 Гц, 2H), 2,22-2,07 (м, 1H), 2,02 (кв, J=5,1 Гц, 2H), 1,75-1,53 (м, 1H), 1,29-1,22 (м, 9H)

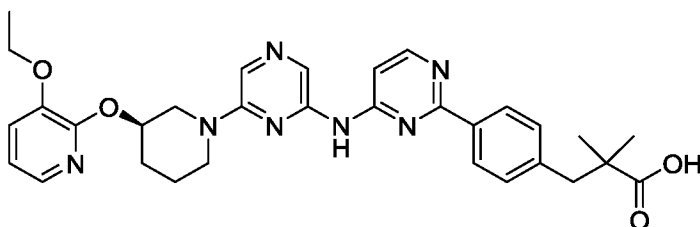
Приклад 172: (R)-3-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифеноксипіперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (82,0 мг, 0,245 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 3-(4-(4-амінопіримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (70,0 мг, 0,245 ммоль), отриманий у прикладі приготування 96. (Вихід на 2-ому етапі 59%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,30 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,2 Гц, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,42-7,24 (м, 3H), 7,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,94-6,74 (м, 3H), 4,48 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,02-3,82 (м, 4H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,70-3,53 (м, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,22-1,87 (м, 3H), 1,74-1,55 (м, 1H), 1,36-1,23 (3H), 1,20 (с, 6H)

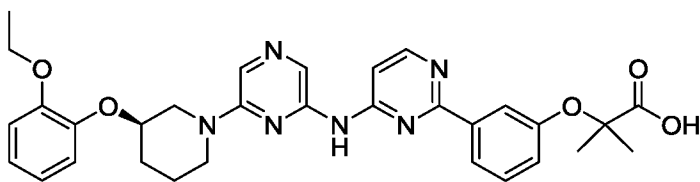
Приклад 173: (R)-3-(4-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин (82,0 мг, 0,245 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 3-(4-(4-амінопіримідин-2-їл)феніл)-2,2-диметилпропаноат (70,0 мг, 0,245 ммоль), отриманий у прикладі приготування 96. (Вихід на 2-ому етапі 52%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28-8,22 (2H), 8,20 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,40-7,20 (3H), 7,02 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 5,26 (т, J=2,7 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=13,7, 5,5 Гц, 1H), 4,00-3,68 (м, 4H), 3,70-3,51 (м, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,23-1,91 (м, 3H), 1,67 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 1,23-1,12 (м, 9H)

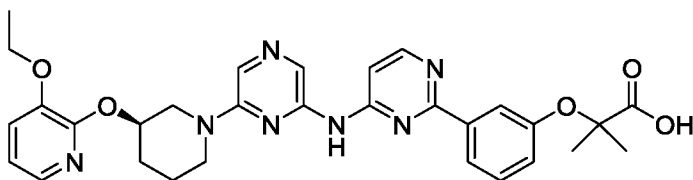
Приклад 174: (R)-2-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-їл)піразин (53,2 мг, 0,159 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(3-(4-амінопіримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропаноат (48,0 мг, 0,159 ммоль), отриманий у прикладі приготування 95. (Вихід на 2-ому етапі 47%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 9,25 (с, 1H), 8,54-8,41 (1H), 8,11 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,71 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,34 (1H), 7,17-7,04 (1H), 7,04-6,93 (м, 3H), 6,93-6,79 (м, 2H), 6,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,36 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,06-3,84 (м, 3H), 3,80-3,61 (2H), 3,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,18-2,06 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,95 (дд, J=12,2, 4,3 Гц, 1H), 1,68-1,64 (1H), 1,64 (с, 6H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H)

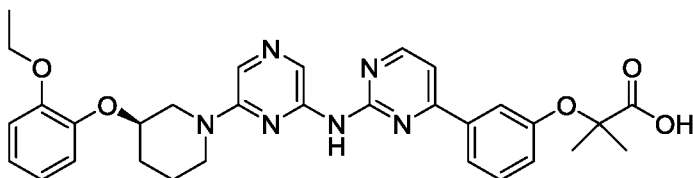
Приклад 175: (R)-2-(3-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-їл)окси)піперидин-1-їл)піразин-2-їл)аміно)піримідин-2-їл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (53,3 мг, 0,159 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і етил 2-(3-(4-амінопіримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (48,0 мг, 0,159 ммоль), отриманий у прикладі приготування 95. (Вихід на 2-ому етапі 51%).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-D) δ 9,22 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,20-8,05 (м, 2H), 7,83-7,68 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,82 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,55 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,28-5,17 (1H), 4,05-3,77 (м, 4H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,76-1,63 (м, 7H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H)

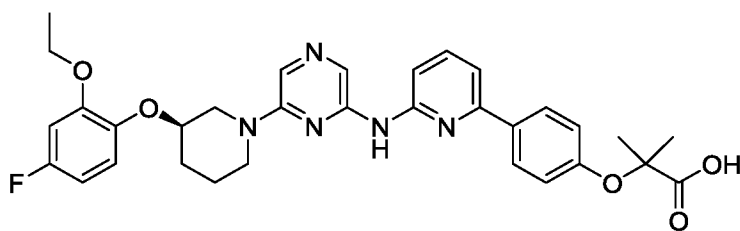
Приклад 176: (R)-2-(3-(2-((3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (107 мг, 0,322 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і етил 2-(3-(2-амінопіримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (97,0 мг, 0,322 ммоль), отриманий у прикладі приготування 68. (Вихід на 2-ому етапі 62%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,29 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,19-7,07 (м, 1H), 7,07-6,94 (м, 2H), 6,94-6,80 (м, 2H), 4,41-4,23 (м, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,05-3,88 (м, 2H), 3,80 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 3,67-3,51 (1H), 3,44 (т, J=9,6 Гц, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,07-1,96 (1H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,68-1,53 (7H), 1,38 (т, J=6,9 Гц, 3H)

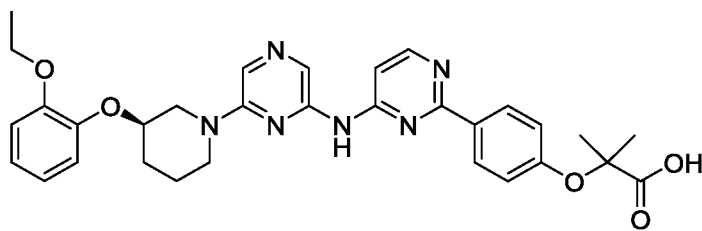
Приклад 177: (R)-2-(4-(6-((3-(2-етокси-4-фторфенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етокси-4-фторфенокси)піперидин-1-іл)піразин (94,0 мг, 0,266 ммоль), отриманий у прикладі приготування 118, і етил 2-(4-(6-амінопіримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (80,0 мг, 0,266 ммоль), отриманий у прикладі приготування 97. (Вихід на 2-ому етапі 59%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,05 (с, 1H), 7,82-7,64 (м, 4H), 7,64-7,46 (1H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,09-6,96 (м, 2H), 6,88 (т, J=7,1 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=10,1, 2,7 Гц, 1H), 6,53-6,38 (1H), 4,31-4,17 (м, 1H), 4,04 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,99-3,84 (м, 2H), 3,75 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 1H), 3,47-3,31 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H), 2,00 (кв, J=3,4 Гц, 1H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,60 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H)

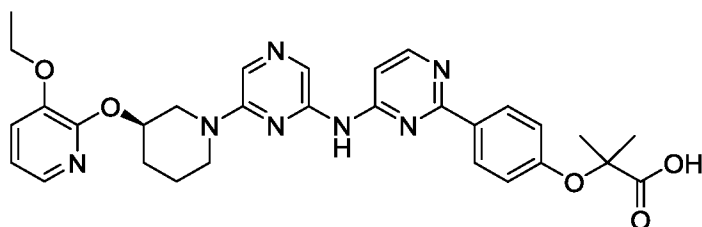
Приклад 178: (R)-2-(4-(4-((3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин (110 мг, 0,329 ммоль), отриманий у прикладі приготування 1, і метил 2-(4-(4-амінопіримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (90 мг, 0,299 ммоль), отриманий у прикладі приготування 119. (Вихід на 2-ому етапі 64%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,25-8,07 (м, 3H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,23 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,00-6,88 (4H), 6,88-6,77 (2H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,06-3,86 (м, 3H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,45 (т, J=9,4 Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,68 (с, 6H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,31 (кв, J=7,5 Гц, 3H)

Приклад 179: (R)-2-(4-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота



Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у спосіб, аналогічний до прикладу 1, використовуючи (R)-2-хлор-6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин (98 мг, 0,292 ммоль), отриманий у прикладі приготування 3, і метил 2-(4-(4-амінопіримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат (80 мг, 0,265 ммоль), отриманий у прикладі приготування 119. (Вихід на 2-ому етапі 66%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,42-8,29 (м, 1H), 8,15 (д, J=8,2 Гц, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,24-7,15 (1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 6,91 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,78-6,67 (1H), 5,22 (кв, J=3,2 Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,91-3,76 (м, 3H), 3,68 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 1H), 2,00 (т, J=5,1 Гц, 2H), 1,71 (д, J=30,2 Гц, 6H), 1,58 (с, 1H), 1,25 (тд, J=7,0, 5,2 Гц, 3H)

Експериментальний приклад: вимірювання інгібувальної дії по відношенню до ферментативної активності DGAT2

Інгібувальну дію по відношенню до активності фермента DGAT2 досліджували за допомогою наступного експерименту на сполуках формули (1) за даним винаходом.

1. Виготовлення експресуального вектора DGAT2

Для того щоб приготувати експресувальний вектор рВасРАК9-DGAT2, що є експресувальним вектором DGAT2, ген людини DGAT2, ампліфікований за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР, PCR), було клоновано в EcoR1 та Xho1 сайти вектора рВасРАК9 (Clontech). Нуклеотидна послідовність праймерів, використаних у ПЛР, була прямим праймером

5' STATAAATACGGATCCCGGAATTCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGCTTAAGACCCCTCA TAGCCGCC і зворотним праймером 5'

TAAGCGGCCGCCCTGCAGGCCTCGAGTCAGTTCACCTCCAGGAC. Склад реакційного розчину повинен містити 50 нг клону кДНК (OriGene), 200 мкМ dATP, dCTP, dTTP, dGTP, 200 нМ кожного праймера, 1 одиницю Таг ДНК полімерази (Тоyobo), 1x ПЛР буфер, і кінцевий об'єм було доведено до 20 мкл. Умови реакції були денатуровані при 95°C протягом 5 хвилин, потім 30 разів при 94°C протягом 20 секунд, при 60°C протягом 20 секунд, і при 72°C протягом 90 секунд, з подальшою реакцією при 72°C протягом 7 хвилин.

2. Експресія DGAT2 і приготування мембранного білка

Рекомбінантний білок людини DGAT2 експресували в Sf-21 клітинах, що є клітинами комах, використовуючи систему експресії бакуловіруса BacPack (Clontech). Короткий процес виготовлення виглядає наступним чином. Насамперед, вектор експресії рВасРАК9-DGAT2

трансфікували за допомогою ДНК вірусу BacPAK6 (рестрикція за допомогою Bsu36I рестриктази) в sf21 клітини з використанням реагенту для трансфекції Bacfectin для приготування рекомбінантного DGAT2, що експресує бакуловірус. Отриманий таким чином бакуловірус був інфікований клітинами Sf-21 при 10 MOI (множинність інфекції, multiplicity of infection), через 72 години були зібрані інфіковані клітини комах і виділені мембранні білки. Для сепарації мембранних білків клітинний осад розчиняли в розчині сахарози, який містить 250 мМ сахарози, 10 мМ Тріс (pH 7,4) та 1 мМ етилендіамін-тетраоцтову кислоту (EDTA); гомогенізували, використовуючи гомогенізатор Dounce, і супернатант відбирали центрифугуванням при 600×g протягом 15 хвилин, центрифугували при 100,000×g протягом 1 години, щоб видалити супернатант, а осад, що залишився, ресуспендували в 20 мМ буферу HEPES (pH 7,4). Підготовлений мембранний білок, що надекспресує DGAT2, диспендували в 100 мкл і зберігали при -80°C до використання. Концентрацію білка вираховували, використовуючи набір для аналізу білка BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific).

3. Визначення інгібуючої дії щодо активності DGAT2 фермента

In vitro DGAT2 аналіз було виконано за допомогою фосфоліпідного флеш-планшету (PerkinElmer), основаного на принципі сцинтиляційного безконтактного аналізу (Scintillation Proximity Assay, SPA). Спочатку, сполуки, що інгібують DGAT2, послідовно розведені 5 разів від 3 нМ до 10 мкМ (кінцева концентрація, 1% DMSO), змішували у буферному розчині, що містить 2 мкг DGAT2-мембранного білка та 20 мМ HEPES, 20 мМ MgCl₂, 1 мг/мл BSA, 50 мкМ 1,2 sn-олеоїл-гліцерину (Sigma), поміщали у 96-лунковий флеш-планшет (FlashPlate); реакція тривала при 37°C протягом 20 хвилин, а потім додавали 1 мкМ [14C] оливкової олії CoA (PerkinElmer, NEC651050UC) до кінцевого об'єму 100 мкл; далі реакція тривала при 37°C протягом 15 хвилин. Після завершення ферментативної реакції, додавали 100 мкл ізопропанолу, планшет закривали плівкою і повільно струшували в шейкері для пластин. Наступного дня було виміряно ампліфікований сцинтиляційний сигнал (cpm) у сцинтиляційному лічильнику Topcounter (Packard) для визначення ступеня утворення [14C]-міченого триацилгліцерину (TG) як продукту реакції. Виміряне значення, коли сполуку не обробляли, використовували як позитивний контроль, і виміряне значення групи, яку обробляли сполукою, розраховували як відносний % для вимірювання інгібувального ефекту сполуки на утворення TG. Значення IC₅₀, що є концентрацією сполуки, яка інгібує утворення TG на 50%, визначали шляхом обробки значення відповіді відповідно до концентрації сполуки за допомогою кривої нелінійної регресії з використанням програмного забезпечення PRISM (Graphpad Inc.).

У результаті вимірювання ефекту інгібування на дію ферменту DGAT2 для сполуки формули (1), було встановлено специфічні значення IC₅₀ сполук окремих прикладів, які представлено в Таблиці 1.

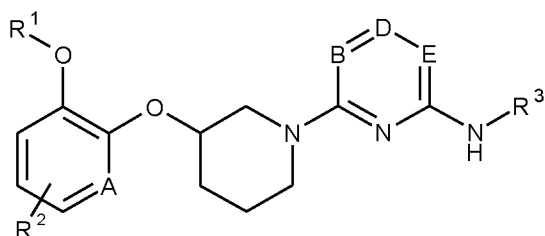
Таблиця 1

Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)
1	6,2	46	1,8	91	0,34	136	0,3
2	6,5	47	>10	92	0,3	137	0,15
3	6,3	48	1,8	93	0,17	138	0,78
4	>10	49	>10	94	0,23	139	>10
5	13,0	50	7,2	95	0,083	140	0,15
6	10,0	51	1,9	96	0,087	141	1,6
7	8,8	52	0,73	97	0,9	142	0,38
8	0,55	53	0,51	98	0,49	143	0,2
9	2,3	54	0,91	99	0,57	144	0,23
10	0,25	55	0,86	100	0,43	145	1,7
11	0,059	56	0,13	101	0,19	146	0,39
12	3,4	57	0,33	102	0,14	147	0,15
13	0,96	58	0,31	103	0,3	148	3,1
14	3,1	59	3,7	104	0,17	149	5
15	7,3	60	0,22	105	0,5	150	1,2
16	>10	61	0,091	106	0,49	151	0,17
17	1,3	62	0,17	107	0,26	152	0,81
18	1,1	63	0,071	108	0,35	153	0,16
19	1,7	64	0,13	109	1,5	154	0,18
20	>10	65	1,5	110	0,17	155	0,55

21	>10	66	3,5	111	2,2	156	1,2
22	1,3	67	2,4	112	0,2	157	0,72
23	0,27	68	3,3	113	0,24	158	1,1
24	5,5	69	1,1	114	>10	159	0,56
25	10	70	>10	115	0,17	160	0,13
26	6,7	71	0,67	116	0,41	161	0,19
27	>10	72	0,14	117	>10	162	0,23
28	>10	73	0,89	118	2	163	0,86
29	6,4	74	0,98	119	3,2	164	0,32
30	2,4	75	0,89	120	0,89	165	0,064
31	0,13	76	0,3	121	0,59	166	0,47
32	>10	77	0,25	122	6,1	167	0,67
33	>10	78	0,29	123	5,5	168	0,42
34	>10	79	0,27	124	0,34	169	0,26
35	0,44	80	0,31	125	1,8	170	0,25
36	>10	81	0,20	126	0,8	171	0,24
37	>10	82	0,12	127	2,9	172	0,25
38	>10	83	0,5	128	0,16	173	0,22
39	2,7	84	0,4	129	0,8	174	0,48
40	1,7	85	0,22	130	2,1	175	1,1
41	0,6	86	0,3	131	>10	176	0,59
42	3,7	87	0,5	132	6,7	177	0,38
43	3,1	88	1,3	133	3,6	178	0,49
44	4	89	1,2	134	0,025	179	0,59
45	0,77	90	1,2	135	0,074		

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука наступної формули (1) або фармацевтично прийнятна сіль чи ізомер:



, формула (1)

де

A і D, кожен незалежно, є CH або N;

10 B і E, кожен незалежно, є CH, C-галоген, C-галоалкіл або N;

R¹ означає алкіл, циклоалкіл або галоалкіл;

R² означає гідроген, галоген або алкіл;

R³ означає -G-J;

де G означає арил, арилен, арилен-алкілен, гетероарил або гетероарилен;

15 J - це гідроген, аміно, амінокарбоніл, алкоксіалкіл, циклоалкіл, циклоалкілокси, гетероциклоалкіл, арил, арилокси, арилалкокси, гетероарил, гетероариламіно, карбоксіалкіл, карбоксіалкеніл, карбоксіалкіларил, карбоксіалкоксіарил, карбоксіалкілгетероциклоалкіл, карбоксіалкенілгетероциклоалкіл, карбоксіалкоксігетероциклоалкіл, карбоксіалкіламіноарил, карбоксіалкіларилокси або карбоксіалкілгетероарил;

20 де алкіл, алкокси, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилен необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з гало, -COOH, алкілу, алкокси, галоалкілу, алкілсульфонілу та гетероарилалкілу; і гетероциклоалкіл, гетероарил та гетероарилен містять один або декілька гетероатомів, вибраних з N, O та S.

25 2. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль чи її ізомер за п. 1, де:

A і D, кожен незалежно, є CH або N;

B і E, кожен незалежно, означає CH, C-галоген, C-гало-C₁-C₇алкіл або N;

R¹ означає C₁-C₇алкіл, C₃-C₇циклоалкіл або гало-C₁-C₇алкіл;

R² означає гідроген, галоген або C₁-C₇алкіл;

R³ означає -G-J;

де G означає C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арилен, C₆-C₁₀арилен-C₁-C₇алкілен, 5-12-членний гетероарил або 5-12-членний гетероарилен;

J являє собою гідроген, аміно, амінокарбоніл, C₁-C₇алкокси-C₁-C₇алкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, C₃-C₁₀циклоалкілокси, 5-12-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арилокси, C₆-C₁₀арил-C₁-C₇алкокси, 5-12-членний гетероарил, 5-12-членний гетероариламіно, карбокси-C₁-C₇алкіл, карбокси-C₂-C₇алкеніл, карбокси-C₁-C₇алкіл-C₆-C₁₀арил, карбокси-C₁-C₇алкокси-C₆-C₁₀арил, карбокси-C₁-C₇алкіл-5-12-членний гетероциклоалкіл, карбокси-C₂-C₇алкеніл-5-12-членний гетероциклоалкіл, карбокси-C₁-C₇алкокси-5-12-членний гетероциклоалкіл, карбокси-C₁-C₇алкіламіно-C₆-C₁₀арил, карбокси-C₁-C₇алкіл-C₆-C₁₀арилокси або карбокси-C₁-C₇алкіл-5-12-членний гетероарил;

де алкіл, алкокси, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилен необов'язково заміщений від 1 до 4 замісниками, вибраними з гало, -COOH, C₁-C₇алкілу, C₁-C₇алкокси, гало-C₁-C₇алкілу, C₁-C₇алкілсульфонілу і 5-12-членного гетероарил-C₁-C₇алкілу; і гетероциклоалкіл, гетероарил та гетероарилен містять від 1 до 5 гетероатомів, вибраних з N, O та S.

3. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль чи її ізомер за п. 1, де сполуку вибирають із наступної групи:

(R)-2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)тіазол-5-карбонова кислота;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-4,5-диметилтіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)тіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-4-фенілтіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]тіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-метоксибензо[d]тіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-6-(метансульфоніл)бензо[d]тіазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-3-(1-(2-метоксіетокси)-2-метилпропан-2-іл)ізооксазол-5-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)-4-фенілоксазол-2-амін;

(R)-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]оксазол-2-амін;

(R)-5-хлор-N-(6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]оксазол-2-амін;

(R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)оцтова кислота;

(R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)-2-метилпропанова кислота;

(R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R,E)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)акрилова кислота;

(R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-5-іл)пропанова кислота;

(R)-2-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-6-іл)-2-метилпропанова кислота;

(R)-3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)бензо[d]оксазол-6-іл)пропанова кислота;

(R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(1H-піразол-3-іл)піразин-2-амін;

(R)-2-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)оцтова кислота;

(R)-3-(3-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-3-(3-(6-((4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-5-фторпіримідин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;

(R)-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піразин-2-амін;

(R)-N-6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-фенілпіразин-2-амін;

(R)-N-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)феніл)метансульфонамід;

(R)-2-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)феніл)-N-(піридин-4-ілметил)ацетамід;

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- (R)-2-(4-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)оцтова кислота;
 (R)-3-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 5 (R)-3-(4-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-3-(4-(2-((2-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин-4-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 10 (R)-3-(4-(2-((4-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-3-(4-(2-((4-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;
 15 (R)-2-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;
 (R)-2-(4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;
 (R)-2-((4-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)аміно)-2-метилпропанова кислота;
 20 (R)-2-(4-((2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)окси)феніл)оцтова кислота;
 (R)-2-(4-((2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)феніл)оцтова кислота;
 25 (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-фторпіримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-3-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-3-(3-(2-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 30 (R)-3-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-2-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота;
 35 (R)-2-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропанова кислота;
 (R)-3-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-3-(3-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 40 (R)-3-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 (R)-3-(4-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)феніл)-2,2-диметилпропанова кислота;
 45 (R)-2-(3-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;
 (R)-2-(3-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;
 (R)-2-(3-(2-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;
 50 (R)-2-(4-(6-((6-(3-(2-етокси-4-фторфенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота;
 (R)-2-(4-(4-((6-(3-(2-етоксифенокси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота; i
 55 (R)-2-(4-(4-((6-(3-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)піразин-2-іл)аміно)піримідин-2-іл)фенокси)-2-метилпропанова кислота.
4. Фармацевтична композиція для лікування захворювань, пов'язаних з діацилгліцерацилтрансферазою-2 (DGAT2), що містить сполуку формули (1), фармацевтично прийнятну сіль або її ізомер, як визначено в будь-якому з пп. 1-3, як активний інгредієнт, разом з фармацевтично прийнятним носієм.
- 60

5. Фармацевтична композиція за п. 4, де захворювання, пов'язане з DGAT2, вибирають із групи, що складається з жирової дистрофії печінки, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), цукрового діабету, ожиріння, гіперліпідемії, атеросклерозу та гіперхолестеринемії.

5